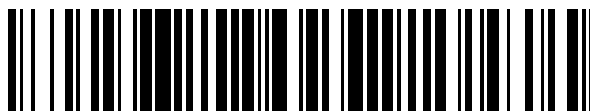


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 458**

51 Int. Cl.:

C07D 213/40	(2006.01)	A61K 31/345	(2006.01)
C07D 213/61	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
C07D 277/28	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 405/06	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 417/06	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06839919 .5**
- 96 Fecha de presentación: **16.11.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1951673**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54 Título: **Inhibidores heterocíclicos de CETP**

30 Prioridad:

23.11.2005 US 739322 P
15.11.2006 US 559930

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:

SALVATI, MARK E.;
FINLAY, HEATHER;
HARIKRISHNAN, LALGUDI S.;
JIANG, JI;
JOHNSON, JAMES A.;
KAMAU, MUTHONI G.;
LAWRENCE, R. MICHAEL;
MILLER, MICHAEL M.;
QIAO, JENNIFER X.;
WANG, TAMMY C.;
WANG, YUFENG y
YANG, WU

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 458 T3

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

Inhibidores heterocíclicos de CETP

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP), composiciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores y el uso de dichos inhibidores para elevar los niveles plasmáticos de ciertos lípidos, incluyendo la lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol y para disminuir los niveles plasmáticos de otros ciertos lípidos, tales como la lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol y triglicéridos y por
10 consiguiendo para tratar enfermedades que están afectadas por bajos niveles de colesterol HDL y/o altos niveles de colesterol LDL y triglicéridos, tales como aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares en ciertos mamíferos (es decir, aquellos que tienen CETP en su plasma), incluyendo seres humanos.

Antecedentes de la invención

15 La aterosclerosis y su enfermedad arterial coronaria asociada (CAD) es la causa principal de mortalidad en el mundo industrializado. A pesar de los intentos por modificar los factores de riesgo secundarios (tabaquismo, obesidad, falta de ejercicio) y del tratamiento de la dislipidemia con modificación de la dieta y terapia con fármacos, la enfermedad cardíaca coronaria (CHD) sigue siendo la causa más común de muerte en los Estados Unidos, representando la enfermedad cardiovascular el 44% de todas las muertes, estando el 53% de éstas asociadas con enfermedad cardíaca coronaria aterosclerótica.

20 El riesgo de desarrollar aterosclerosis ha demostrado estar fuertemente correlacionado con los niveles plasmáticos de ciertos lípidos. Aunque el LDL-C elevado puede ser la forma más reconocida de dislipidemia, es, en absoluto, el único contribuyente significativo asociado a lípidos de CHD. También se sabe que el bajo HDL-C es un factor de riesgo para CHD (Gordon, D.J. y col., "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", Circulation, 79:8-15 (1989)).

25 Los elevados niveles de colesterol LDL y triglicéridos están positivamente correlacionados, mientras que elevados niveles de colesterol HDL están negativamente correlacionados con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Por tanto, la dislipidemia no es un perfil de riesgo unitario para CHD sino que puede estar comprendida por una o más aberraciones lipídicas.

30 Entre los muchos factores que controlan los niveles plasmáticos de estos principios dependientes de enfermedad, la actividad de la proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP) afecta a los tres. El papel de esta glicoproteína plasmática de 70.000 dalton encontrada en varias especies animales, incluyendo seres humanos, es la transferencia del éster de colesterilo y triglicéridos entre partículas lipoproteicas, incluyendo lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y quilomicrones. El resultado neto de la actividad CETP es una disminución del colesterol HDL y un aumento en el colesterol LDL. Se cree que este efecto sobre el perfil de lipoproteínas es pro-aterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil lipídico constituye un riesgo aumentado de CHD.

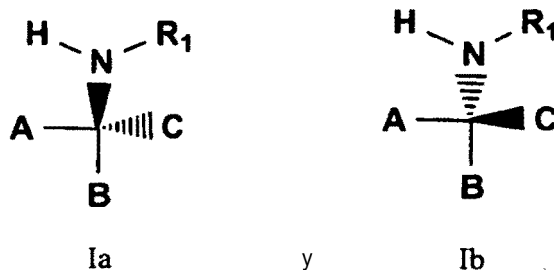
35 No existen terapias completamente satisfactorias que eleven la HDL. La niacina puede aumentar significativamente la HDL, pero tiene serias cuestiones de tolerancia que reducen el cumplimiento. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA reductasa elevan el HDL-C sólo moderadamente (aproximadamente el 10-12%). Como resultado, existe una significativa necesidad médica incumplida de un agente bien tolerado que pueda elevar significativamente los niveles plasmáticos de HDL, invirtiendo o ralentizando de este modo el progreso de la aterosclerosis.

40 Los documentos WO 2005/100298, WO 2005/037796, WO 2007/062342, WO 2007/062308 y Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 14, N° 10, 2004, 2589-2591 divulgan compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP) y su uso para elevar los niveles plasmáticos de lípido HDL y para disminuir los niveles plasmáticos de lípido LDL y triglicéridos para tratar enfermedades asociadas con dichos lípidos tales como aterosclerosis. El documento WO 03/064376 desvela derivados de metilnamida sustituidos como
45 moduladores de proteína tirosina fosfatasa (PTP) que son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos mediados por resistencia a la insulina o hiperglucemia.

Por tanto, aunque existe una diversidad de terapias anti-aterosclerosis, existe una necesidad constante y una búsqueda constante en este campo de la técnica de terapias alternativas.

Sumario de la invención

50 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos heterocíclicos y compuestos relacionados que tienen las estructuras generales:



5 en las que A, B, C y R_1 se definen a continuación por el uso de una cantidad eficaz respectiva de al menos un compuesto descrito en este documento, se proporcionan procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de una enfermedad que requiere inhibición de la proteína de transferencia de éster de colesterol, o inhibir la proteína de transferencia de éster de colesterol.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento y un vehículo o medio farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichas composiciones pueden comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Definiciones

10 Los términos "alq" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, o cualquier subconjunto de los anteriores. El término "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituido con uno o más grupos (tal como con grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroílo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

20 El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un doble enlace carbono a carbono (cis o trans), tal como etenilo. La expresión "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno sustituidos con uno o más grupos (tal como con grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroílo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

30 El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un triple enlace carbono a carbono, tal como etinilo. La expresión "alquino sustituido" se refiere a grupos alquino sustituidos con uno o más grupos (tal como con grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroílo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

35 El término "arilo" se refiere a grupos que contienen anillos mono-, bi- o tricíclicos aromáticos homocíclicos (es decir, de hidrocarburo), tales como los que tienen de 6 a 12 miembros, tales como fenilo, naftilo y bifenilo. Fenilo es un ejemplo de un grupo arilo. La expresión "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo sustituido con uno o más grupos (tal como con grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroílo, (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

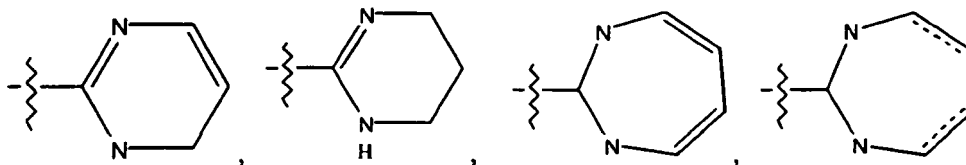
45 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de anillos mono-, bi- o tri homocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que están, respectivamente, completamente saturados y parcialmente insaturados. Los anillos de los grupos cicloalquilo multianillos pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiro. La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos (tal como con grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido,

heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanoilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

5 Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

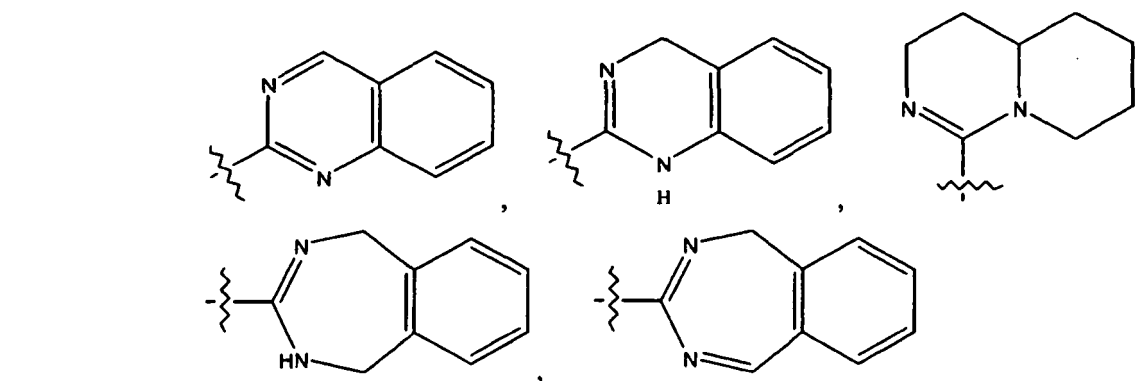
Los términos "heterociclo", "heterocíclico", "grupo heterocíclico" o "heterociclilo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o parcial o completamente insaturados, incluyendo aromáticos ("heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 13 miembros en el anillo, bicíclicos de 7 a 17 miembros en el anillo, o tricíclicos de 10 a 20 miembros en el anillo, tales como, en ciertas realizaciones, un anillo monocíclico o bicíclico que contiene un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillos. Los anillos de heterociclos de múltiples anillos pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiró.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, pirolilo, pirazolilo, oxetano, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidino, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepino, azepino, 4-piperidino, piridilo, pirazinilo, pirimidino, piridazinilo, triazinilo, tetrahidropirano, tetrazoilo, triazolilo, morfolino, tiamorfolino, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno,



y similares.

25 Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotieno, quinuclidino, quinolino, tetrahydroisoquinolino, isoquinolino, benzoimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzodioxolilo, dihydrobenzodioxolilo, benzodioxinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridino (tales como furo[2,3-c]piridino, furo[3,2-b]piridino) o furo[2,3-b]piridino), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolino, azabicycloalquilos (tal como 6-azabicyclo[3,2,1]octano), azaespiroalquilos (tal como 1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano), imidazopiridino (tal como imidazo[1,5-a]piridin-3-ilo), triazolopiridino (tal como 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo), y hexahidroimidazopiridino (tal como 1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-ilo),



35 y similares.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolino, acridino, fenantridino, xantenilo y similares.

Las expresiones "heterociclo sustituido", "heterocíclico sustituido", "grupo heterocíclico sustituido" y "heterociclilo sustituido" se refieren a heterociclo, heterocíclico y grupo heterociclo sustituidos con uno o más grupos (tal como con grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como los seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), alciano (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, pueden seleccionarse grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

Los compuestos de fórmulas Ia y Ib forman sales o solvatos que también están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de fórmula Ia o Ib en el presente documento se entenderá que incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal (o sales)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula Ia o Ib contiene tanto un resto básico como un resto ácido, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal (o sales)" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Pueden formarse sales de los compuestos de fórmula Ia y Ib, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Ia o Ib con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipite, o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos de fórmula Ia y Ib que contienen un resto básico pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato (formado con ácido clorhídrico), bromhidrato (formado con bromuro ácido), yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato (formado con ácido maleico), metanosulfonato (formado con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonato (tales como los que se mencionan en el presente documento), tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, tales como tosilato, undecanoato, y similares.

Los compuestos de fórmula Ia y Ib que contienen un resto ácido pueden formar sales con una diversidad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares.

Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuro de bencilo y fenetilo) y otros.

Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula Ia o Ib) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. El término "profármacos", como se emplea en el presente documento, incluye ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de fórmula Ia y Ib con agentes de acilación de alquilo, alcoxi o arilo sustituido que emplean procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, y similares.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth y col., Cap. 31 (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. Cap. 5, págs. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa y Joachim M. Mayer (Wiley-VCH, 2003).

Además, los compuestos de la presente invención, posteriormente a su preparación, se aíslan y se purifican preferiblemente para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor al 99% del compuesto de fórmula Ia o Ib (compuesto Ia o Ib "sustancialmente puro"), que puede usarse o formularse como se describe en el

presente documento. Tales compuestos "sustancialmente puros" de fórmula Ia y Ib también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

En la medida que los compuestos de fórmula Ia y Ib, y sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica, todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

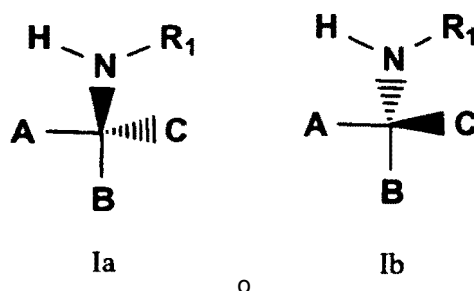
- 5 Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás, y otros estereoisómeros seleccionados.

10 Los términos "incluyendo", "tal como", "por ejemplo" y similares pretenden referirse a realizaciones ejemplares y no limitan el alcance de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

15 Se apreciará que cualquier realización ejemplar dada puede combinarse con una o más realizaciones ejemplares adicionales.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula Ia y Ib



o estereoisómeros o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

- 20 A es heteroarilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-COR_6$, 16) $=O$, 17) $-S(O)_pR_6$, 18) $-SO_2NHR_6$, 19) $-COOR_6$, 20) $-NHC(CN)NHR_6$, 21) $-CONR_6R_6$; y 27) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ;
- 25 B es:

- 30 (a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) haloalquilo (C_1-C_6), 14) $-COR_6$, 15) $-S(O)_pR_6$, 16) $-SO_2NHR_6$, 17) $-COOR_6$, 18) $-NHC(CN)NHR_6$, 19) $-CONR_6R_6$; y 20) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ; o
- 35 (b) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-COR_6$, 16) $-S(O)_pR_6$, 17) $-SO_2NHR_6$, 18) $-COOR_6$, 19) $-NHC(CN)NER_6$, 20)
- 40
- 45

-CONR₆R₆; y 21) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

C es:

(a) alquilo sustituido con arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₁ es -C(O)R₃;

R₃ es:

(a) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicliolo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alqueno (C₂-C₆), 17) =O, 18) alquinilo (C₂-C₆), 19) -COR₆, 20) -S(O)_pR₆, 21) -SO₂NHR₆, 22) -COOR₆, 23) -NHC(CN)NHR₆; y 24) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

(b) alqueno, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicliolo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alqueno (C₂-C₆), 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₆, 19) -S(O)_pR₆, 20) -SO₂NHR₆, 21) -COOR₆, 22) -NHC(CN)NHR₆; y 23) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterocicliolo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, 22) -NHC(CN)NHR₃₆; y 23) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicliolo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, 24) -NHC(CN)NHR₃₆; y 25) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicliolo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, 25) -NHC(CN)NHR₃₆; y 26) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que

5 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, 25) -NHC(CN)NHR₃₆; y 26) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

10 (e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, 25) -NHC(CN)NHR₃₆; y 26) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; o

15 (f) hidrógeno;

20 o dos R₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

25 R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; (b) -[(C=O)O]_rs arilo, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (c) -[(C=O)O]_rs alqueno (C₂-C₆), en la que el alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (d) -[(C=O)O]_rs alquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (e) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (f) -CONR₂₆R₂₆; (g) -alquinilo (C₂-C₆); (h) -COR₂₆; (i) -S(O)_pR₂₆; (j) -SO₂NHR₂₆; (k) -COOR₂₆; (l) -NHC(CN)NHR₂₆; o m) -[(C=O)O]_rs cicloalquilo, en la que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

30 o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

35 R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alqueno (C₂-C₆); (p) =O; (q) -alquinilo (C₂-C₆); (r) -COR₂₆; (s) -S(O)_pR₂₆; (t) -SO₂NHR₂₆; (u) -COOR₂₆; (v) -NHC(CN)NHR₂₆; (w) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (x) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (y) -CONR₂₆R₂₆;

40 R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alqueno (C₂-C₆); (q) =O; (r) alquinilo (C₂-C₆); (s) cicloalquilo; (t) cicloalquilalquilo; (u) -COR₂₆; (v) -S(O)_pR₂₆; (w) -SO₂NHR₂₆; (x) -COOR₂₆; o (y) -NHC(CN)NHR₂₆;

45 R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

50 (a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, 22) -NHC(CN)NHR₃₆; y 23) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

55 (b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo

(C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, 24) -NHC(CN)NHR₃₆; y 25) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, 25) -NHC(CN)NHR₃₆; y 26) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, 25) -NHC(CN)NHR₃₆; y 26) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, 25) -NHC(CN)NHR₃₆; y 26) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀; o

(f) hidrógeno;

o dos R₂₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno, -[(C=O)O]_rarilo, -[(C=O)O]_ralquenilo, -[(C=O)O]_ralquilo, heterociclilo, -CONR₄₆R₄₆, alquinilo, -COR₃₆, -S(O)_pR₃₆, -SO₂NHR₃₆, -COOR₃₆, -C(CN)NHR₃₆ o cicloalquilo, en las que el arilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

o R₂₉ y R₃₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, -NR₄₉R₅₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, -CONR₄₉R₅₀, alquenilo, arilalquiloxi, =O, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR₄₉, -S(O)_pR₄₉, -SO₂NHR₄₉, -COOR₄₉, o -NHC(CN)NHR₄₉;

R₄₉ y R₅₀, en cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo;

r es de 0 a 5;

s es de 0 a 4; y

p es 1 ó 2;

el término "alquilo", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono;

la expresión "alquilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos alquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo

(opcionalmente sustituido), aroflo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores;

el término "alquenilo", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono (cis o trans);

la expresión "alquenilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos alquenilo sustituidos con uno o más grupos (tal como con grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroflo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores;

el término "alquinilo", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono;

la expresión "alquinilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos alquinilo sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroflo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores;

el término "arilo", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos que contienen anillos mono-, bi- o tricíclicos homocíclicos aromáticos que tienen de 6 a 12 miembros;

la expresión "arilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos arilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroflo (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros;

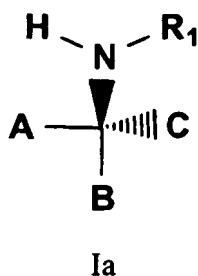
el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de anillos mono-, bi- o tri homocíclicos condensados, puenteados y/o espiro de 3 a 15 átomos de carbono que están, respectivamente, completamente saturados y parcialmente insaturados;

la expresión "cicloalquilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroflo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores;

los términos "heterociclo", "heterocíclico", "grupo heterocíclico" o "heterociclilo", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 13 miembros en el anillo, bicíclicos de 7 a 17 miembros en el anillo, o tricíclicos de 10 a 20 miembros en el anillo completamente saturados o parcial o completamente insaturados, condensados, puenteados y/o espiro, que tienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono;

las expresiones "heterociclo sustituido", "heterocíclico sustituido", "grupo heterocíclico sustituido" y "heterociclilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refieren a heterociclo, heterocíclico y grupo heterociclo sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroflo (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que los compuestos son compuestos de fórmula Ia



En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que:

A es heteroarilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-COR_6$, 16) $=O$, 17) $-S(O)_pR_6$, 18) $-SO_2NHR_6$, 19) $-COOR_6$, y 20) $-NHC(CN)NHR_6$;

B es:

(a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) haloalquilo (C_1-C_6), 14) $-COR_6$, 15) $-S(O)_pR_6$, 16) $-SO_2NHR_6$, 17) $-COOR_6$, y 18) $NHC(CN)NHR_6$; o

(b) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-COR_6$, 16) $-S(O)_pR_6$, 17) $-SO_2NHR_6$, 18) $-COOR_6$, y 19) $-NHC(CN)NHR_6$;

C es:

(a) alquilo, sustituido con arilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ;

R_1 es $-C(O)R_3$;

R_3 es:

(a) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-CONR_6R_6$, 16) alqueno (C_2-C_6), 17) $=O$, 18) alquinilo (C_2-C_6), 19) $-COR_6$, 20) $-S(O)_pR_6$, 21) $-SO_2NHR_6$, 22) $-COOR_6$, y 23) $-NHC(CN)NH_6$; o

(b) alqueno, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo,

que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alqueno (C₂-C₆), 17) alquino (C₂-C₆), 18) -COR₆, 19) -S(O)_pR₆, 20) -SO₂NHR₆, 21) -COOR₆, y 22) -NHC(CN)NHR₆;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

- 5 (a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquino (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;
- 10 (b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquino (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;
- 15 (c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;
- 20 (d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;
- 25 (e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o
- 30 (f) hidrógeno;
- 35 o dos R₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;
- 40
- 45
- 50
- 55

- 60 R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; (b) -[(C=O)O]_iarilo, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (c) -[(C=O)O]_ialqueno (C₂-C₆), en la que el alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (d) -[(C=O)O]_ialquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (e) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (f) -CONR₂₆R₂₆; (g) -alquino (C₂-C₆); (h) -COR₂₆; (i) -S(O)_pR₂₆; (j) -SO₂NHR₂₆; (k) -COOR₂₆; o (l) -NHC(CN)NHR₂₆;

o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alqueno (C₂-C₆); (p) =O; (q) -alquinilo (C₂-C₆); (r) -COR₂₆; (s) -S(O)_pR₂₆; (t) -SO₂NHR₂₆; (u) -COOR₂₆; (v) -NHC(CN)NHR₂₆; (w) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (x) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (y) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alqueno (C₂-C₆); (q) =O; (r) alquinilo (C₂-C₆); (s) cicloalquilo; (t) cicloalquilalquilo; (u) -COR₂₆; (v) -S(O)_pR₂₆; (w) -SO₂NHR₂₆; (x) -COOR₂₆; o (y) -NHC(CN)NHR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25)

-NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

o dos R₂₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

5

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno, -[(C=O)O]_rarilo, -[(C=O)O]_ralqueno, -[(C=O)O]_ralquilo, heterociclilo, -CONR₄₆R₄₆, alquino, -COR₃₆, -S(O)_pR₃₆, -SO₂NHR₃₆, -COOR₃₆ o -C(CN)NHR₃₆, en las que el arilo, alquilo, alqueno o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

10

o R₂₉ y R₃₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

15

R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquilo, alquilo, alquilo, ciano, nitro, -NR₄₉R₅₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, haloalquilo, -CONR₄₉R₅₀, alqueno, arilalquilo, =O alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR₄₉, -S(O)_pR₄₉, -SO₂NHR₄₉, -COOR₄₉, o -NHC(CN)NHR₄₉;

20

R₄₉ y R₅₀, en cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo;

r es de 0 a 5;

s es de 0 a 4; y

p es 1 ó 2.

En otra realización más, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que

25

A es heteroarilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquilo (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, 16) =O, 17) -S(O)_pR₆, 18) -SO₂NHR₆, 19) -COOR₆, y 20) -NHC(CN)NHR₆;

30

B es:

35

(a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquilo (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) haloalquilo (C₁-C₆), 14) -COR₆, 15) -S(O)_pR₆, 16) -SO₂NHR₆, 17) -COOR₆, y 18) -NHC(CN)NHR₆; o

40

(b) heteroarilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquilo (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, 16) -S(O)_pR₆, 17) -SO₂NHR₆, 18) -COOR₆, y 19) -NHC(CN)NHR₆;

50

C es:

(a) alquilo, sustituido con arilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

55

R₁ es -C(O)R₃;

R₃ es:

(a) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquilo (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido

con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) =O, 18) alquinilo (C₂-C₆), 19) -COR₆, 20) -S(O)_pR₆, 21) -SO₂NHR₅, 22) -COOR₆, y 23) -NHC(CN)NHR₆; o

(b) alquenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₆, 19) -S(O)_pR₆, 20) -SO₂NHR₆, 21) -COOR₆, y 22) -NHC(CN)NHR₆;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O,

20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

o dos R₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; (b) -[(C=O)O]_rarilo, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (c) -[(C=O)O]_ralqueno (C₂-C₆), en la que el alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (d) -[(C=O)O]_ralquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (e) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (f) -CONR₂₆R₂₆; (g) -alquinilo (C₂-C₆); (h) -COR₂₆; (i) -S(O)_pR₂₆; (j) -SO₂NHR₂₆; (k) -COOR₂₆; o (l) -NHC(CN)NHR₂₆;

o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alqueno (C₂-C₆); (p) =O; (q) -alquinilo (C₂-C₆); (r) -COR₂₆; (s) -S(O)_pR₂₆; (t) -SO₂NHR₂₆; (u) -COOR₂₆; (v) NHC(CN)NHR₂₆; (w) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (x) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (y) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alqueno (C₂-C₆); (q) =O; (r) alquinilo (C₂-C₆); (s) cicloalquilo; (t) cicloalquilalquilo; (u) -COR₂₆; (v) -S(O)_pR₂₆; (w) -SO₂NHR₂₆; (x) -COOR₂₆; o (y) -NHC(CN)NHR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o

nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

o dos R₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; (b) -[(C=O)O]_rarilo, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (c) -[(C=O)O]_ralquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; o (d) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alqueno (C₂-C₆); (p) -alquinilo (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alqueno (C₂-C₆); (q) alquinilo (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que

5 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

10 (e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

20 o dos R₂₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno, -[(C=O)O]_rarilo, -[(C=O)O]_ralquilo, o heterociclilo, en las que el arilo, alquilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

25 o R₂₉ y R₃₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

30 R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquilo, alquilo, alquiltio, ciano, nitro, -NR₄₉R₅₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, haloalquilo, -CONR₄₉R₅₀, alqueno, arilalquilo, =O, alquino, cicloalquilo, cicloalquilo, -COR₄₉, o -COOR₄₉;

R₄₉ y R₅₀, en cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo;

35 r es de 0 a 3;

s es de 0 a 2; y

p es 1 ó 2.

En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que:

40 A es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene nitrógeno u oxígeno, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, y 16) =O;

B es:

50 (a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 13) haloalquilo (C₁-C₆); o

60 (b) un heteroarilo de 6 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 14)

5 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar
 10 opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o
 (f) hidrógeno;

o dos R₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; (b) -[(C=O)O]_iarilo, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; o (c) -[(C=O)O]_ialquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo puede estar
 15 opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alquenilo (C₂-C₆); (p) -alquinilo (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar
 20 opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alquenilo (C₂-C₆); (q) alquinilo (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar
 35 opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar
 45 opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar
 50 opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar
 60 opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que

5 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

10 (e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

15 (f) hidrógeno;

20 o dos R₂₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno, -[(C=O)O]_rarilo, o -[(C=O)O]_ralquilo, en las que el arilo o el alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

25 o R₂₉ y R₃₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

30 R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, -NR₄₉R₅₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, -CONR₄₉R₅₀, alqueno, arilalquiloxi, =O, alquino, cicloalquilo, cicloalquilarquilo, -COR₄₉, o -COOR₄₉;

R₄₉ y R₅₀, en cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;

r es de 0 a 2;

s es de 0 a 1; y

35 p es 1 ó 2.

En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que:

40 A es un heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, y 16) =O;

45 B es:

50 (a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 13) haloalquilo (C₁-C₆); o

55 (b) un heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 14) haloalquilo (C₁-C₆);

C es alquilo sustituido con fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;
 R₁ es -C(O)R₃;
 R₃ es:

5 arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alqueno (C₂-C₆), 17) =O, 18) alquinilo (C₂-C₆), 19) -COR₆, y 20) -COOR₆;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

15 (a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

20 (b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

25 (c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

30 (d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

35 (e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

60 (f) hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; o (b) -[(C=O)O]_ralquilo (C₁-C₈), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alqueno (C₂-C₆); (p) -alquino (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo, m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alqueno (C₂-C₆); (q) alquino (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquino (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquino (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; o (b) -[(C=O)O]_ralquilo (C₁-C₈), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alquenilo (C₂-C₆); (p) -alquinilo (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alquenilo (C₂-C₆); (q) alquinilo (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀.

R₁ es -C(O)R₃;

R₃ es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) =O, 18) alquinilo (C₂-C₆), 19) -COR₆, y 20) -COOR₆;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -SO₂NHR₃₆, 20) -COOR₃₆, y 21) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -SO₂NHR₃₆, 22) -COOR₃₆, y 23) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(d) hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; o (b) -[(C=O)O]_salquilo (C₁-C₈), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alquenilo (C₂-C₆); (p) -alquinilo (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alquenilo (C₂-C₆); (q) alquinilo (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -SO₂NHR₃₆, 20) -COOR₃₆, y 21) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede

estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -OR₃₆, 21) -SO₂NHR₃₆, 22) -COOR₃₆, y 23) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆; o
(d) hidrógeno;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno o -[(C=O)O]_ralquilo, en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, alquenilo, arilalquiloxi, =O, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

r es de 0 a 2; y

s es de 0 a 1.

En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que:

A es piridilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) haloalquilo (C₁-C₆), y 14) -COR₆;

B es fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 13) haloalquilo (C₁-C₆);

C es metilfenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₁ es -C(O)R₃;

R₃ es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) haloalquilo (C₁-C₆), 14) alquenilo (C₂-C₆), 15) alquinilo (C₂-C₆), 16) -COR₆, y 17) -COOR₆;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) haloalquilo (C₁-C₆), 12) alquenilo (C₂-C₆), 13) -COOH, 14) alquinilo (C₂-C₆), 15) -COR₃₆, y 16) -COOR₃₆; o (c) hidrógeno;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (h) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) haloalquilo

(C₁-C₆); (n) alqueno (C₂-C₆); (o) -alquino (C₂-C₆); (p) -COR₂₆; (q) -COOR₂₆; (r) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (s) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁;

5 R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) arilo; (h) arilalquilo; (i) heteroarilo; (j) heteroarilalquilo; (k) heterociclilo; (l) heterocicilalquilo; (m) halo (C₁-C₆)alquilo; (n) alqueno (C₂-C₆); (o) alquino (C₂-C₆); (p) cicloalquilo; (q) cicloalquilalquilo; (r) -COR₂₆; o (s) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

10 (a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) haloalquilo (C₁-C₆), 12) alqueno (C₂-C₆), 13) -COOH, 14) alquino (C₂-C₆), 15) -COR₃₆, o 16) -COOR₃₆; o

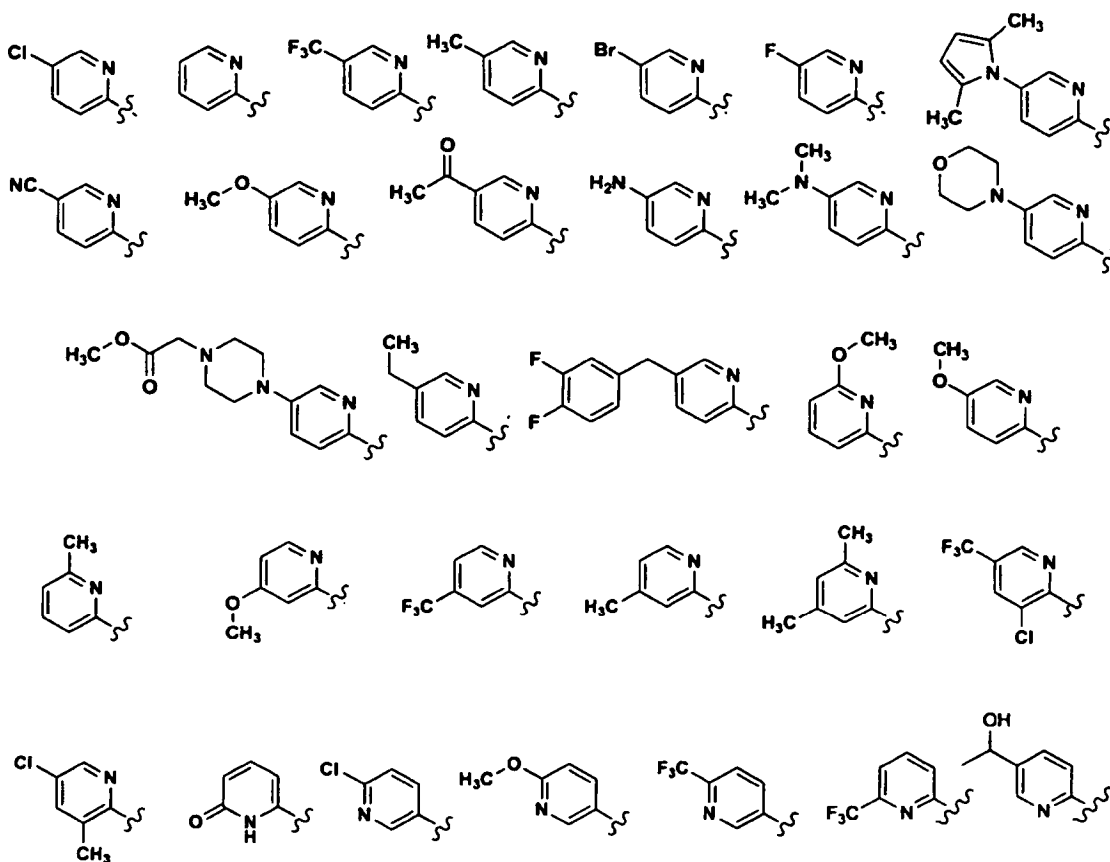
15 (c) hidrógeno;

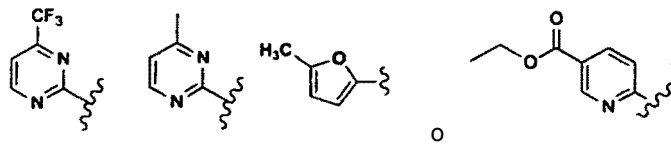
R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀; y

20 R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, alqueno, arilalquiloxi, alquino, cicloalquilo o cicloalquilalquilo.

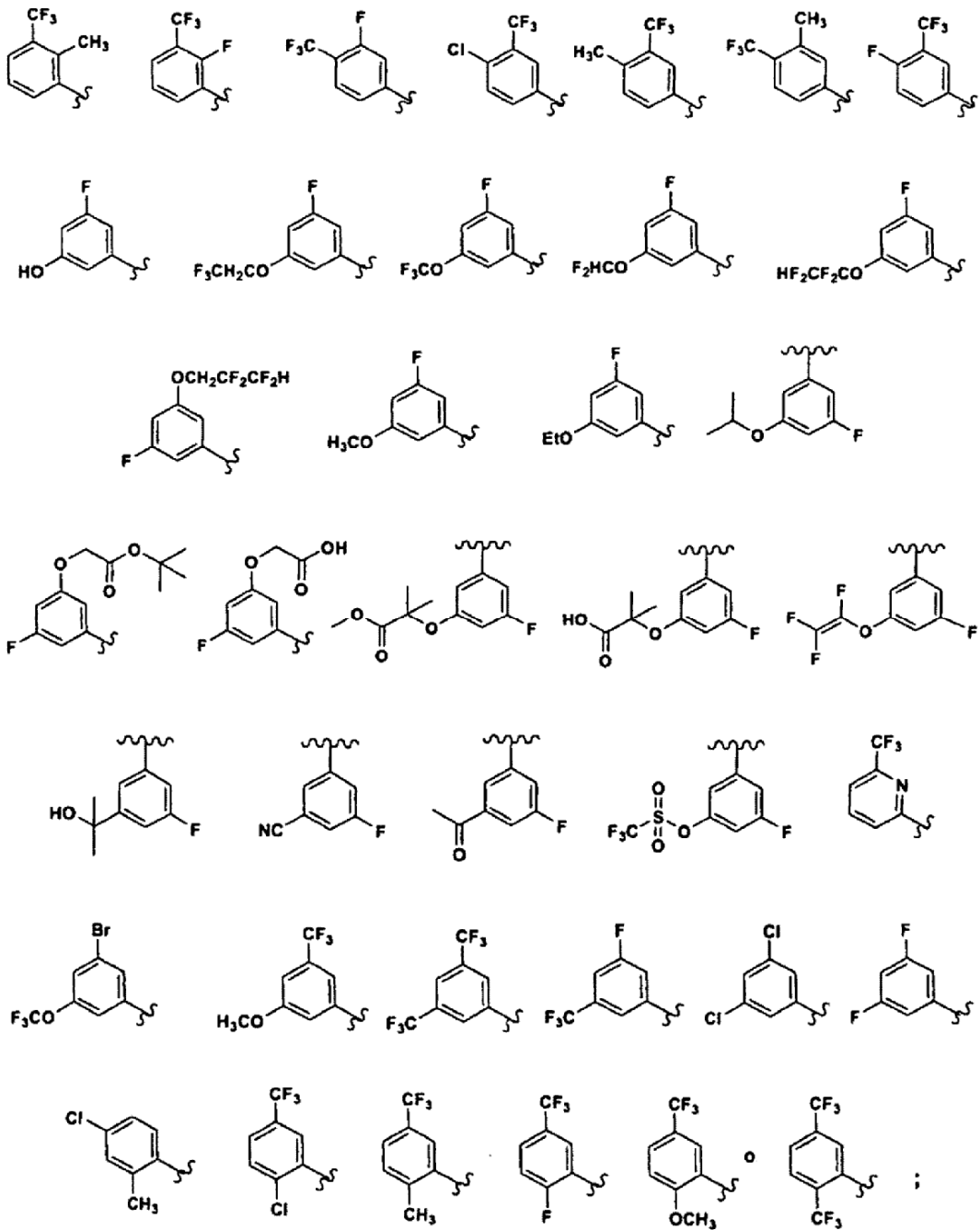
Además, de acuerdo con la presente invención, los compuestos de la presente invención son aquellos en los que:

A es:

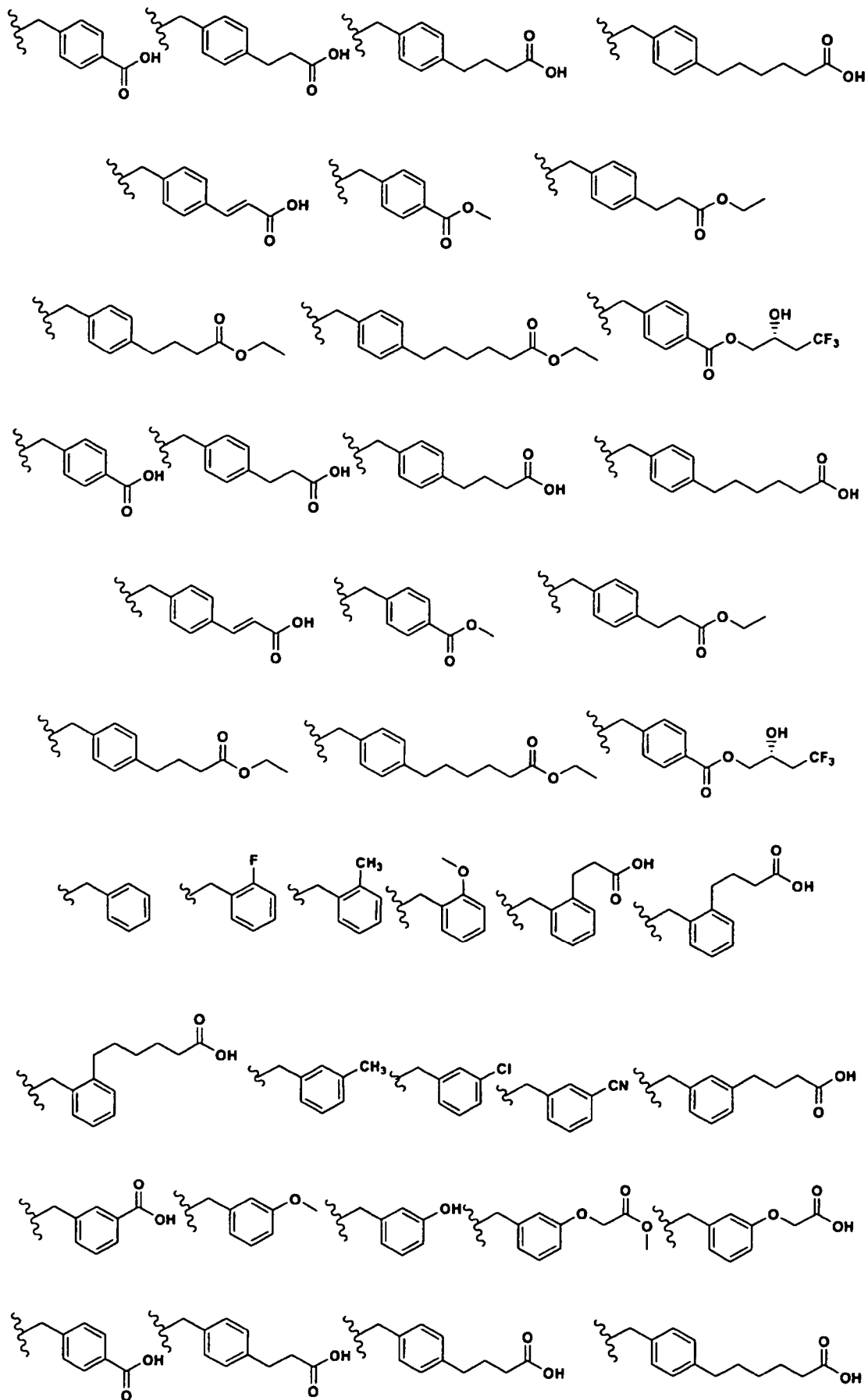


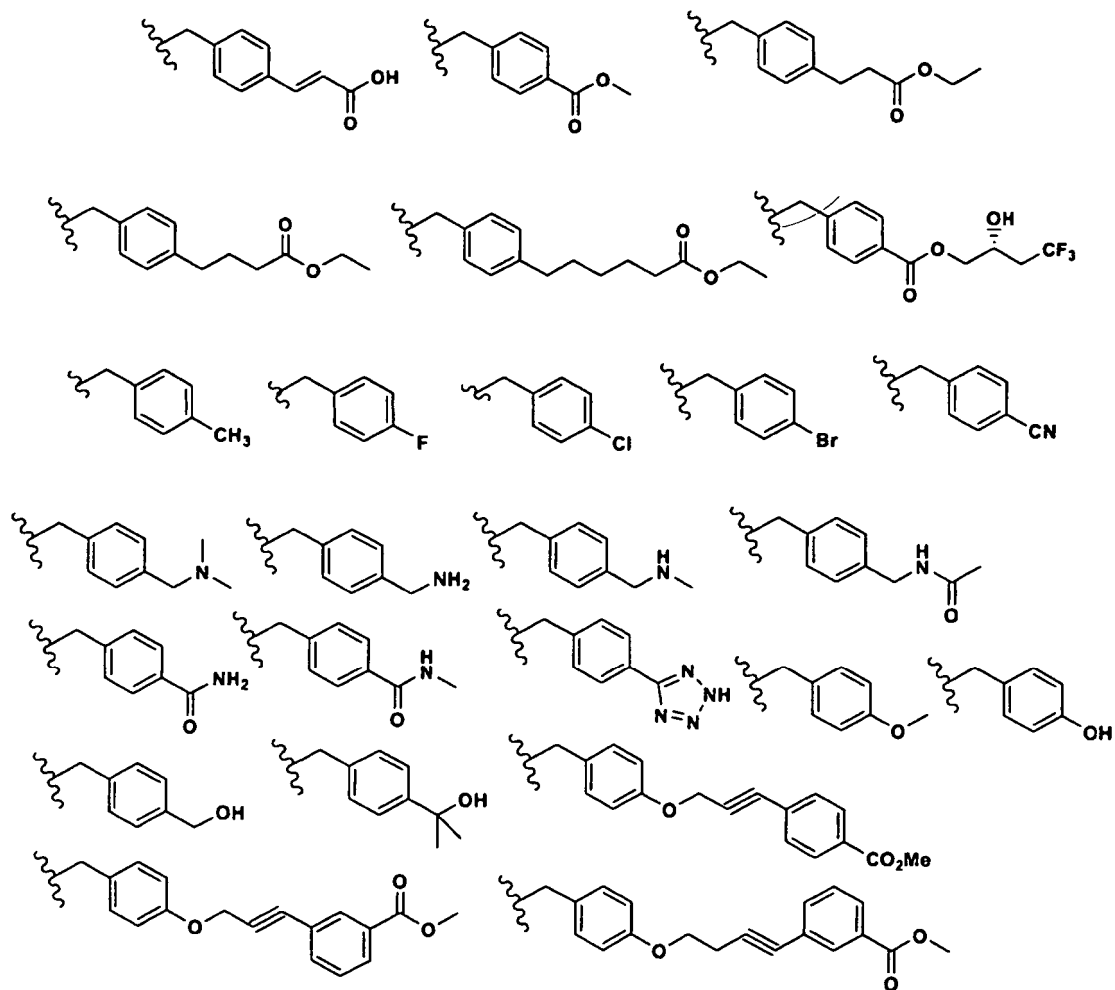


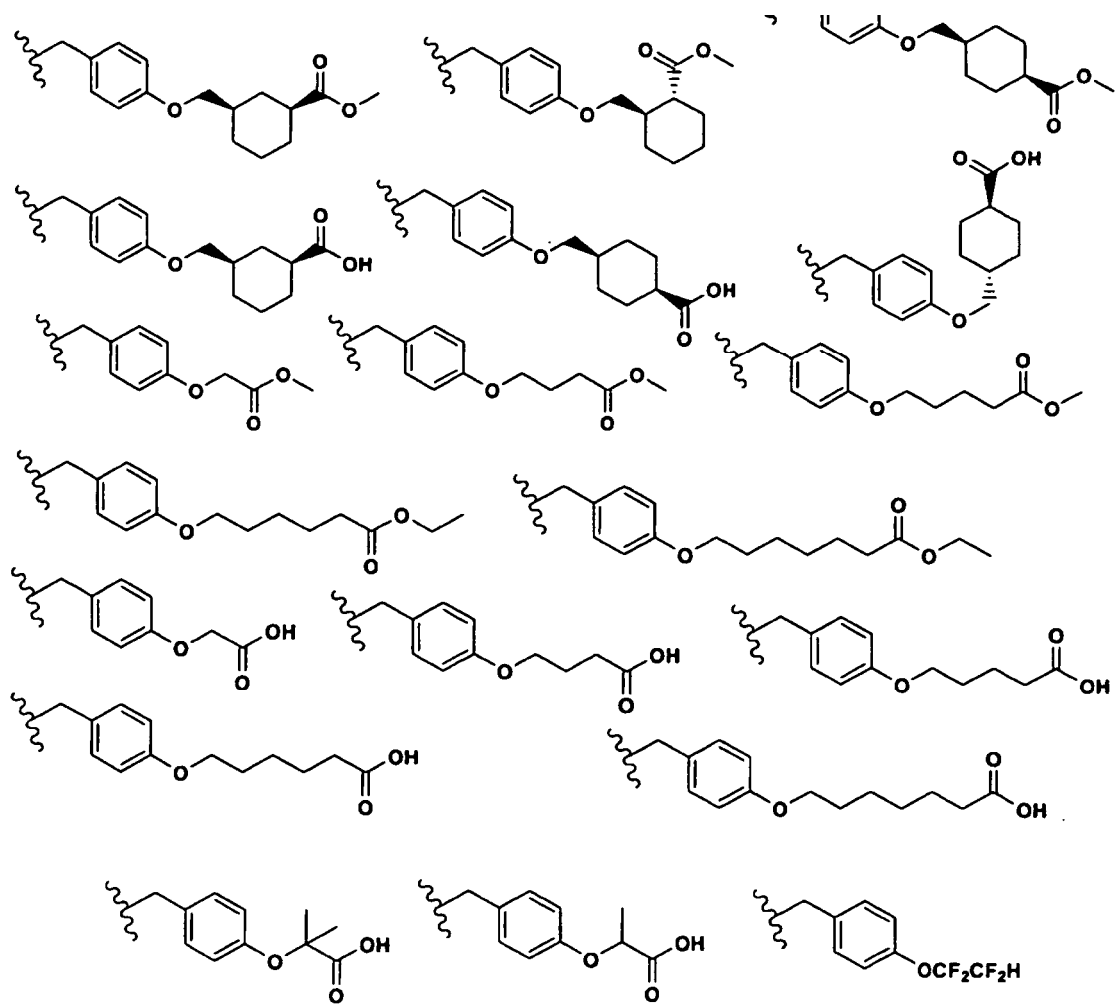
B es:



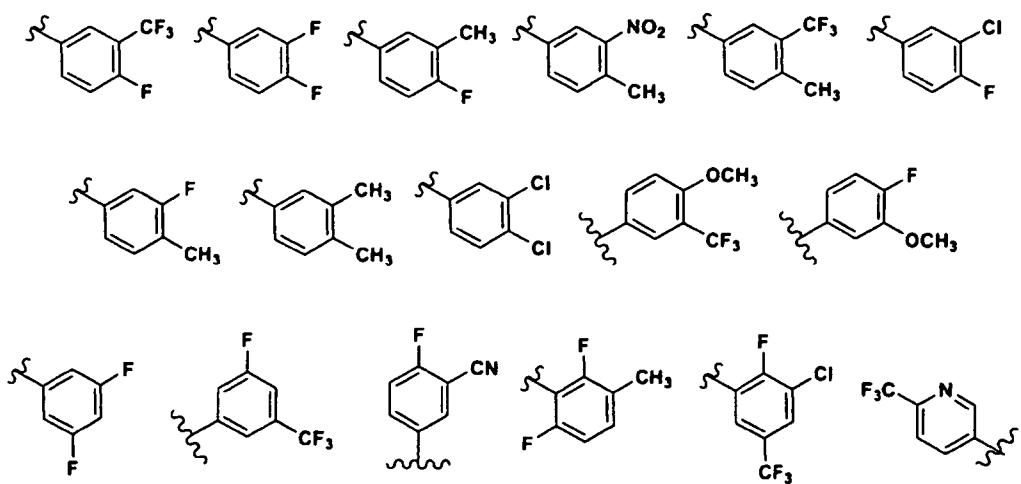
C es:

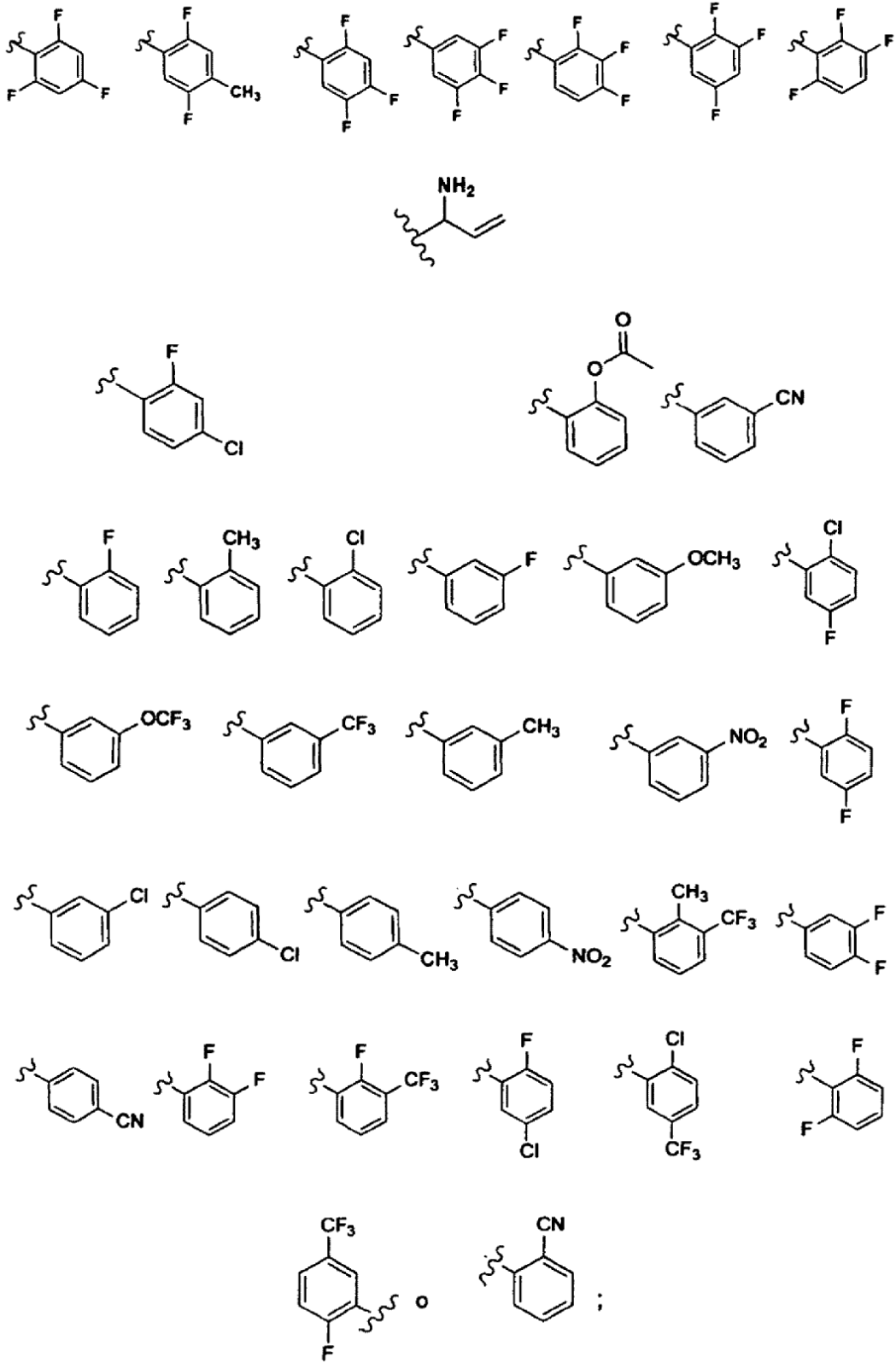




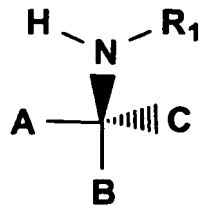


R₁ es -C(O)R₃, en la que R₃ es:





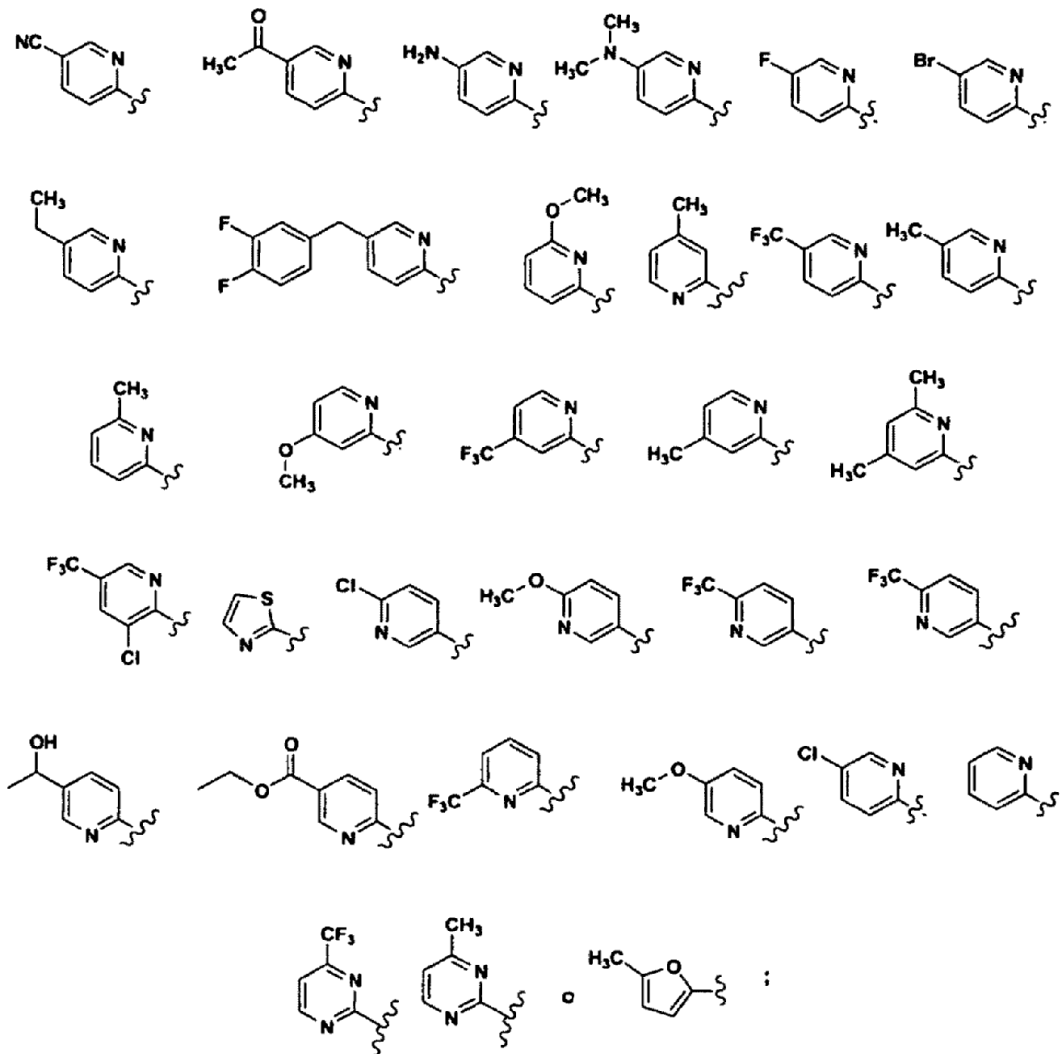
Además, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de Fórmula la en los que:



Ia

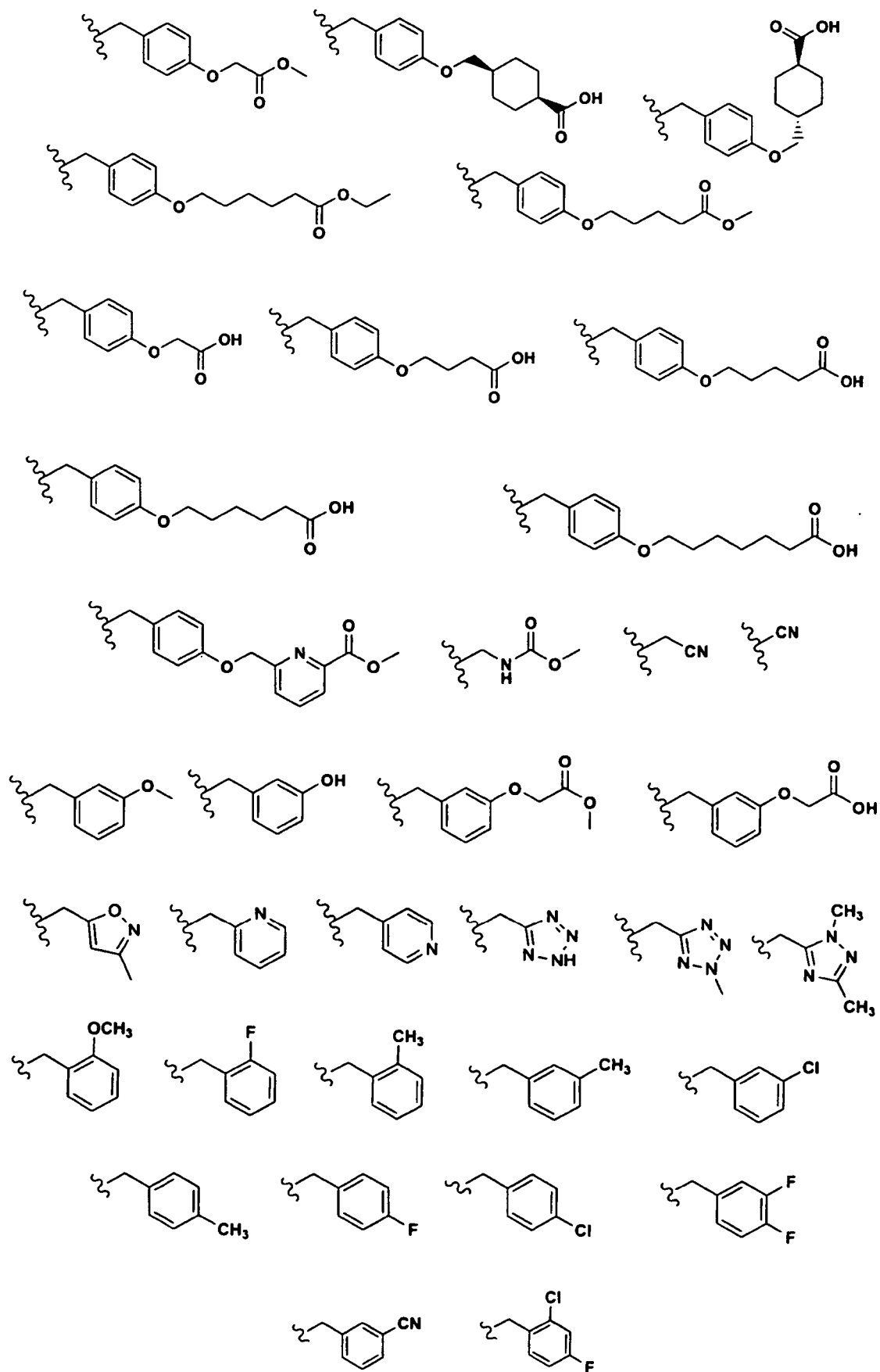
o estereoisómeros o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

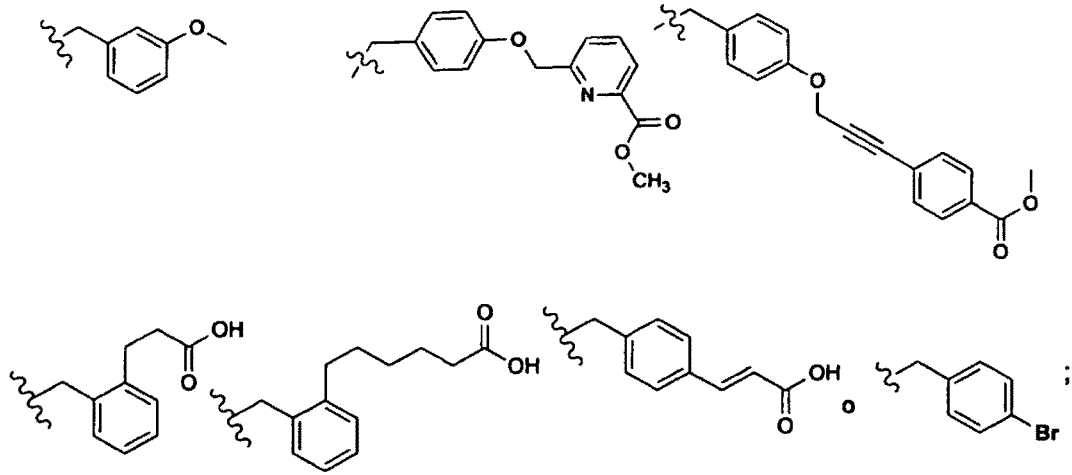
A es:



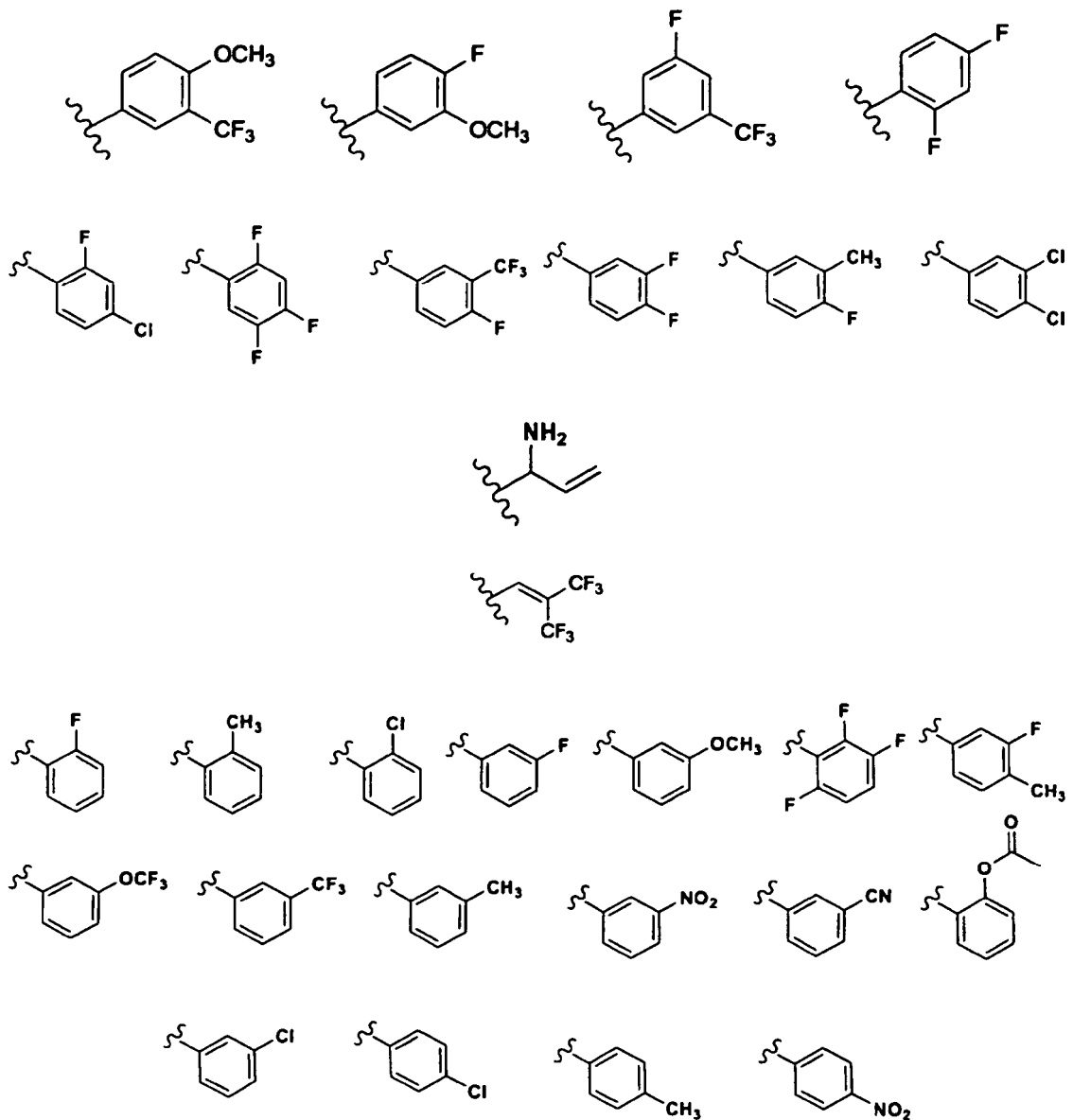
5

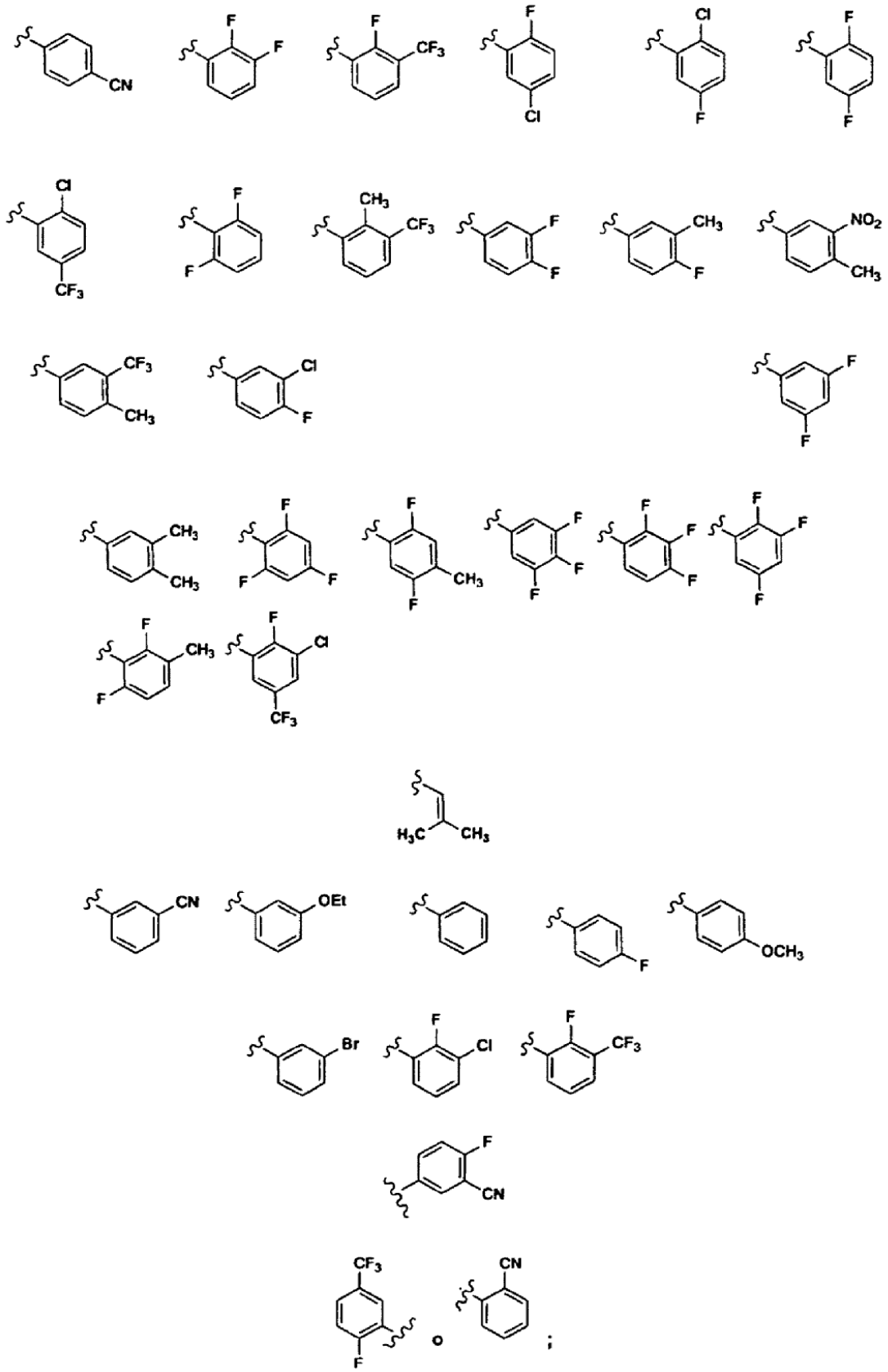
B es:



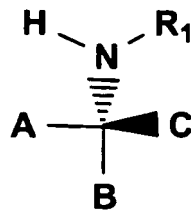


R₁ es -C(O)R₃, en la que R₃:





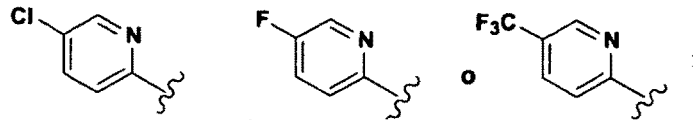
En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula Ib en los que:



Ib

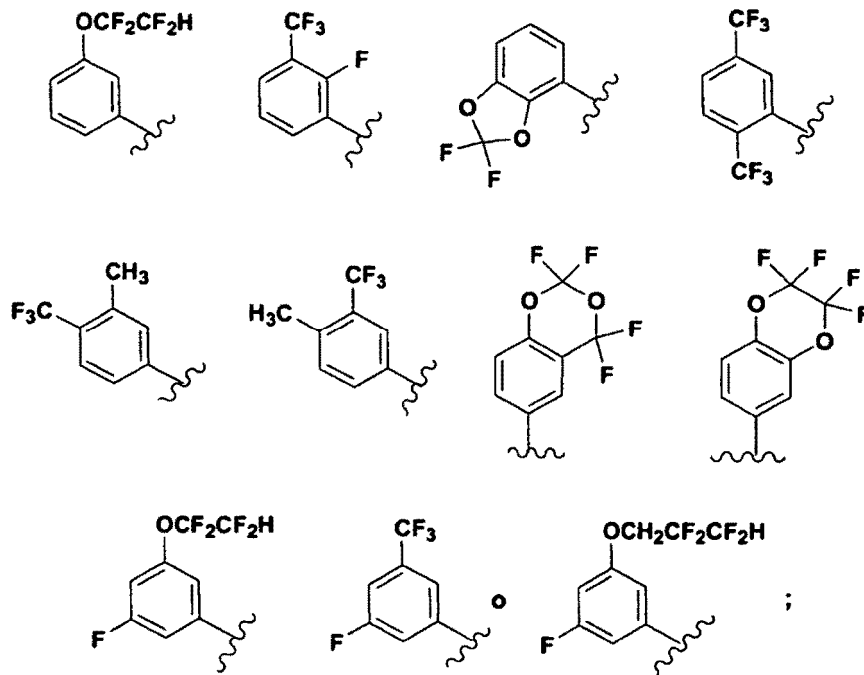
o estereoisómeros o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

A es:

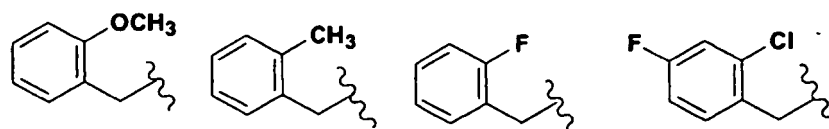


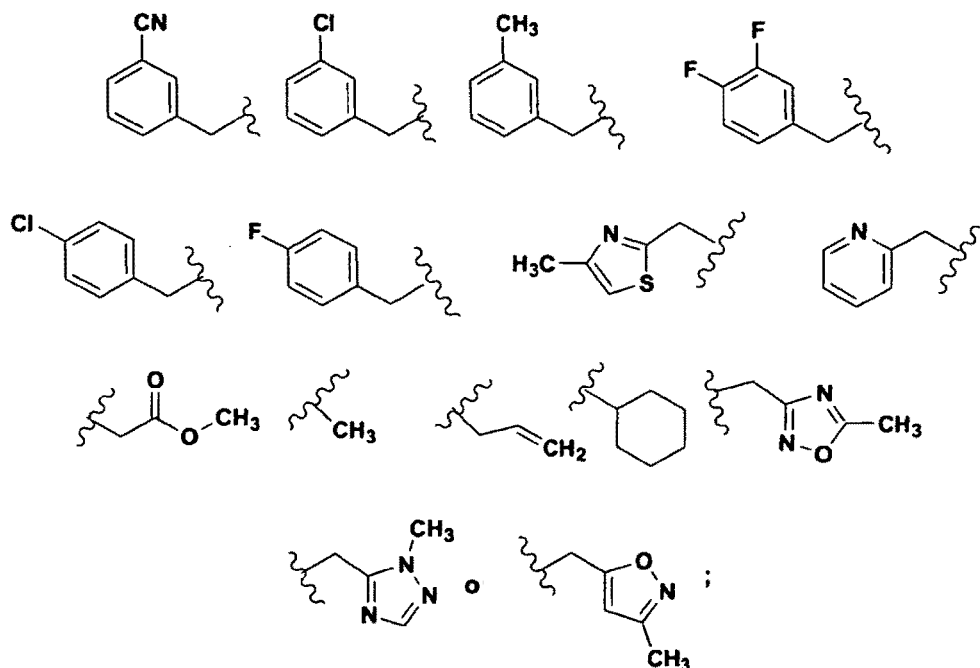
5

B es:

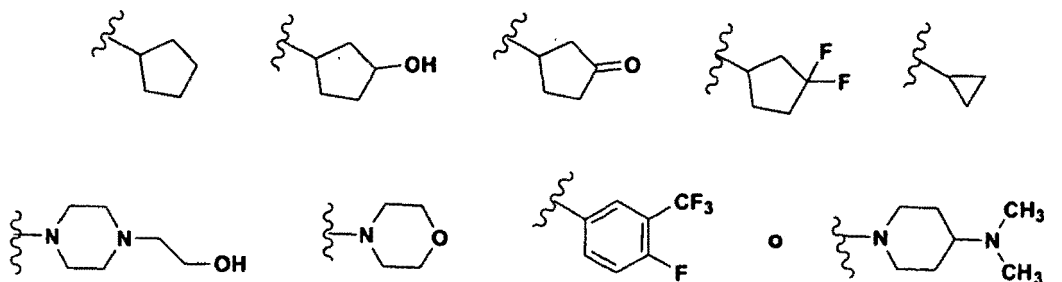


C es:





R₁ es -C(O)R₃, en la que R₃:



5 En otra realización, compuestos de la presente invención se seleccionan entre los compuestos ejemplificados en los ejemplos.

En otra realización más, composiciones farmacéuticas compuestas por compuestos de la presente invención solos o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o al menos un agente terapéutico adicional.

10 En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para inhibir la proteína de transferencia de éster de colesterol que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tratamiento, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

15 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, trombosis venosa, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por
 20 reperfusión, reestenosis tras angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero (incluyendo un ser humano hombre o mujer) administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis tras angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

25 En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de aterosclerosis en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la aterosclerosis, de un compuesto y/o composición

farmacéutica de la presente invención.

5 En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de enfermedad vascular periférica en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento a cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la enfermedad vascular periférica, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

10 En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de dislipidemia en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la dislipidemia, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención. En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de hiperbetalipoproteinemia en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hiperbetalipoproteinemia, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

15 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de hipoalfalipoproteinemia en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hipoalfalipoproteinemia, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

20 En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de hipercolesterolemia en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hipercolesterolemia, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de hipertrigliceridemia en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hipertrigliceridemia, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

25 En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de hipercolesterolemia familiar en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hipercolesterolemia familiar, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

30 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de trastornos cardiovasculares en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar el trastorno cardiovascular, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

35 En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de angina en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la angina, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

40 En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de isquemia en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la enfermedad isquémica, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de isquemia cardiaca en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la isquemia cardiaca, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

45 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de apoplejía en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la apoplejía, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

50 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de un infarto de miocardio en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar el infarto de miocardio, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

55 En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de lesión por reperfusión en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la lesión por reperfusión, de un compuesto y/o composición

farmacéutica de la presente invención.

5 En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de reestenosis tras angioplastia en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la reestenosis tras angioplastia, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de hipertensión en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hipertensión, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

10 En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de las complicaciones vasculares de la diabetes en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar las complicaciones vasculares de la diabetes, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

15 En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de obesidad en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la obesidad, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

20 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de endotoxemia en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la endotoxemia, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

25 En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de una enfermedad que requiere terapia inhibitora de la proteína de transferencia de éster de colesterol que comprende administrar, de forma concurrente o secuencial, a un mamífero en necesidad de tratamiento, prevención o ralentización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y al menos un agente terapéutico adicional.

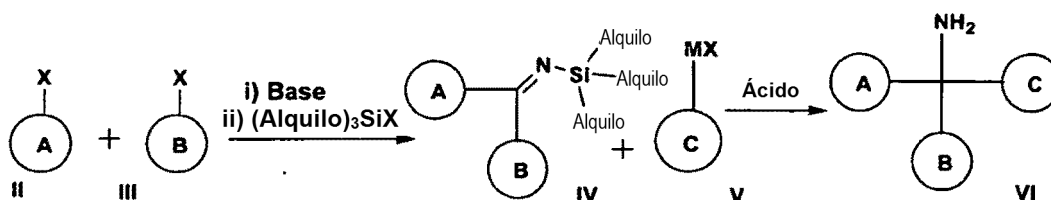
En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para inhibir la producción remanente de lipoproteína, que comprende administrar a un mamífero un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

30 En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimiento para elevar el colesterol HDL en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tratamiento un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

Síntesis

35 Generalmente, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos tales como los ilustrados en los siguientes Esquemas A a N. Los compuestos ejemplares de la presente invención se prepararon mediante los procedimientos ilustrados en los ejemplos expuestos a continuación. Los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por un experto en la técnica. Pueden emplearse técnicas de combinación en la preparación de compuestos, por ejemplo, cuando los intermedios poseen grupos adecuados para estas técnicas.

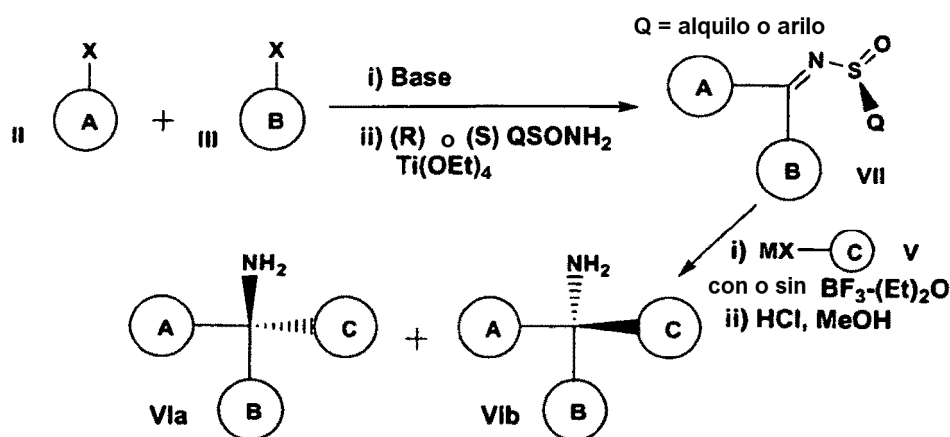
Esquema A



45 Como se ilustra en el Esquema A, un reactivo de Fórmula II, en la que la composición de **A** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un grupo nitrilo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de **B** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi. Como alternativa, un reactivo fenilo-sustituido de Fórmula II, en la que la composición de **A** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito

de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un grupo aldehído o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de **B** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo aldehído, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi. Como alternativa, un reactivo fenilo-sustituido de Fórmula II, en la que la composición de **A** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un grupo aldehído o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de **B** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo aldehído, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi, seguido de tratamiento con un agente de oxidación, tal como, MnO₄ o reactivo de Jones. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de haluro de tri-alkil sililo, tal como cloruro de trimetilsililo, para producir un intermedio de trimetilsilil imida de Fórmula IV. Debe ser evidente para un experto en la técnica, que un reactivo de Fórmula II, en la que la composición de **A** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de **B** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo nitrilo, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de haluro de tri-alkil sililo, tal como cloruro de trimetilsililo, para producir un intermedio de trimetilsilil imida de Fórmula IV. Al intermedio de imida de Fórmula IV se le puede añadir un reactivo organometálico, tal como un complejo de alquil-litio, un complejo de bromuro de magnesio o un complejo de cloruro de magnesio, o un complejo de bromuro de cinc o cloruro de cinc, de Fórmula V, en la que el complejo de haluro metálico está fabricado a partir de un reactivo en el que la composición de **C** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para retirar el grupo sililo, para producir el intermedio racémico de Fórmula VI. Como se describirá en los esquemas de procedimiento, el intermedio racémico de Fórmula VI permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib a través de las rutas que se describirán.

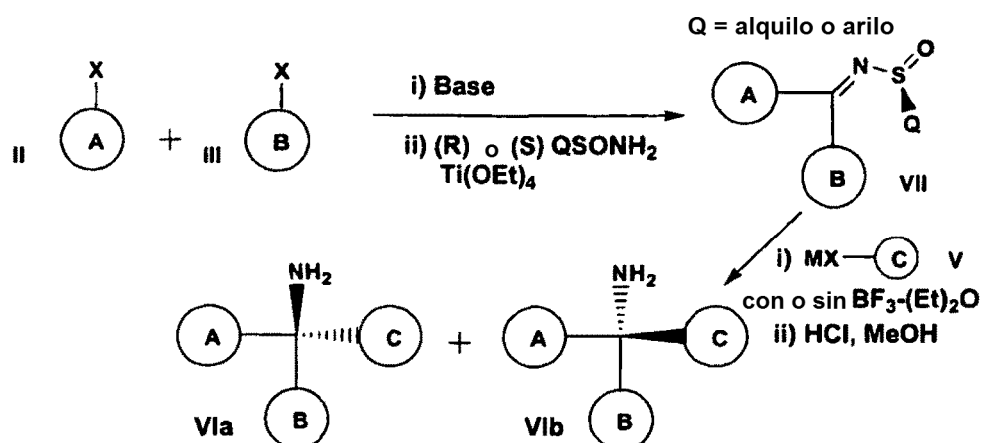
Esquema B



Como se ilustra en el Esquema B, un reactivo de Fórmula II, en la que la composición de **A** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un grupo nitrilo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de **B** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi. Como alternativa, un reactivo fenilo-sustituido de Fórmula II, en la que la composición de **A** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un grupo aldehído o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de **B** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo aldehído, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi, seguido de tratamiento con un agente de oxidación, tal como, MnO₄ o reactivo de Jones. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como 4-metilbencenosulfonamida o (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, junto con Ti(OEt)₄, para producir el intermedio de sulfonylimida de Fórmula VII. Debe ser evidente para un experto en la técnica que un reactivo de Fórmula II, en la que la composición de **A** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de **B** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo nitrilo, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con (S)-2-metil-propano-2-sulfonamida o

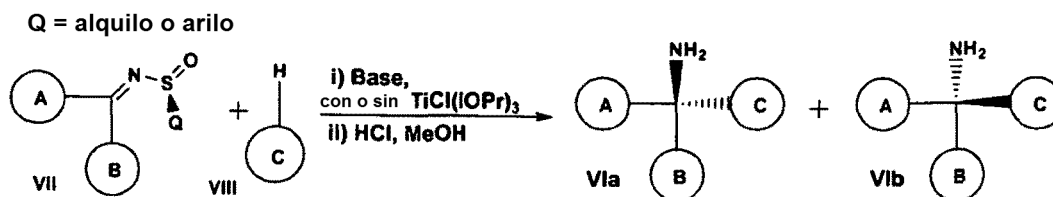
(R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, junto con $Ti(OEt)_4$, para producir un intermedio de sulfinil imida de Fórmula VII. Al intermedio de sulfinil imida de Fórmula VII se le puede añadir un reactivo de haluro metálico, tal como un complejo de alquilo y litio, un complejo de bromuro de magnesio o un complejo de cloruro de magnesio, o un complejo de bromuro de cinc o cloruro de cinc, de Fórmula V, en la que el complejo de haluro metálico está fabricado a partir de un reactivo en el que la composición de **C** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como $BF_3(Et)_2O$, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfinamida, para producir los intermedios de Fórmula VIa y VIb. Mediante la aplicación de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida un experto en la técnica puede enriquecer la formación de la antípoda (R) (Fórmula VIa) frente a la antípoda (S) (Fórmula VIb) o la antípoda (S) (Fórmula VIb) frente a la antípoda (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas de procedimiento, el penúltimo intermedio de Fórmula VIa y VIb permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib a través de las rutas que se describirán.

Esquema C



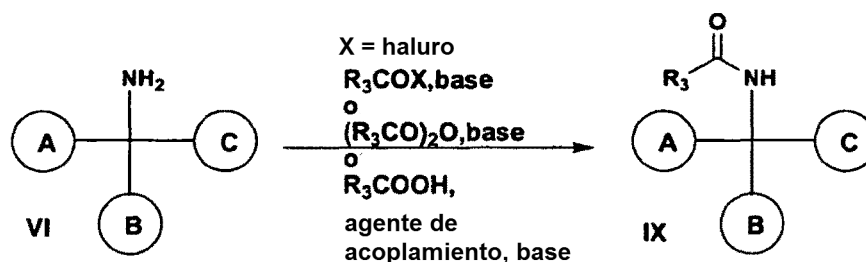
Como se ilustra en el Esquema C, un reactivo de Fórmula II, en la que la composición de **A** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un halógeno, tal como bromuro, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de **B** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo de éster alquílico, tal como un éster metílico o etílico, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfinamida sustituida, tal como 4-metilbencenosulfinamida o (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, junto con $Ti(OEt)_4$, para producir el intermedio de sulfinil imida de Fórmula VII. Debe ser evidente para un experto en la técnica que un reactivo de Fórmula II, en la que la composición de **A** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un éster alquílico, tal como un éster metílico o etílico, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de **B** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula VIII sea un haluro, tal como bromuro, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, junto con $Ti(OEt)_4$, para producir el intermedio de sulfinil imida de Fórmula VII. Al intermedio de sulfinil imida de Fórmula VII se le puede añadir un reactivo de haluro metálico, tal como un complejo de alquilo y litio, un complejo de bromuro de magnesio o un complejo de cloruro de magnesio, o un complejo de bromuro de cinc o cloruro de cinc, de Fórmula V, en la que el complejo de haluro metálico está fabricado a partir de un reactivo en el que la composición de **C** es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como $BF_3(Et)_2O$, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfinamida, para producir los penúltimos intermedios de Fórmula VIa y VIb. Mediante la aplicación de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida un experto en la técnica puede enriquecer la formación de la antípoda (R) (Fórmula VIa) frente a la antípoda (S) (Fórmula VIb) o la antípoda (S) (Fórmula VIb) frente a la antípoda (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas de procedimiento, el penúltimo intermedio de Fórmula VIa y VIb permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib a través de las rutas que se describirán.

Esquema D



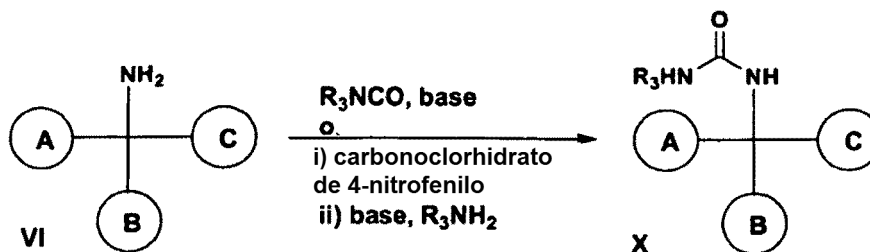
5 Como se ilustra en el Esquema D, al intermedio de sulfínil imida de Fórmula VII se le puede añadir una base, tal como LDA o n-BuLi, con o sin la adición de $TiCl(iOPr)_3$, y un reactivo de Fórmula VIII, en la que la composición de C es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes unidos al reactivo de Fórmula VIII sea un hidrógeno que pueda desprotonarse para producir una especie de reactivo de anión, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfinamida, para producir los intermedios de Fórmula VIa y VIb. Mediante la aplicación de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida un experto en la técnica puede enriquecer la formación de la antípoda (R) (Fórmula VIa) frente a la antípoda (S) (Fórmula VIb) o la antípoda (S) (Fórmula VIb) frente a la antípoda (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas de procedimiento, el penúltimo intermedio de Fórmula VIa y VIb permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib a través de las rutas que se describirán.

Esquema E



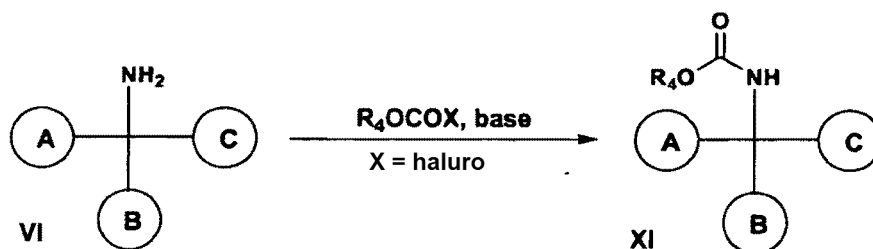
15 Como se ilustra en el Esquema E, un intermedio avanzado de Fórmula VI puede tratarse con un agente de acilación, tal como un haluro de ácido de Fórmula R₃COX, en la que X es un haluro, o un anhídrido de Fórmula (R₃CO)₂O, con o sin la presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de amida de Fórmula IX, en la que R₃ se obtiene a partir de los agentes de acilación reactivos que se han mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia y Ib. Como alternativa, se puede utilizar un intermedio de carboxilato de Fórmula R₃COOH, junto con un agente de acoplamiento, tal como EDCI, DCC u otros agentes conocidos para un experto en la técnica para facilitar la formación del enlace amida, junto con una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de amida de Fórmula IX, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib, en las que R₃ es como se describe para la Fórmula Ia e Ib.

Esquema F



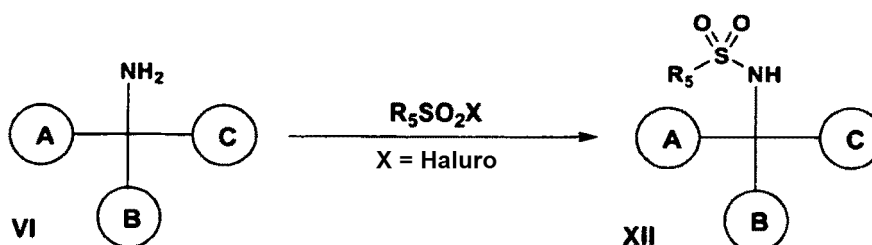
25 Como se ilustra en el Esquema F, un intermedio avanzado de Fórmula VI puede tratarse con un isocianato de Fórmula R₃NCO, con o sin la presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de urea de Fórmula X, en la que R₃ se obtiene a partir de los reactivos de isocianato que se han mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia e Ib. Como alternativa, se puede hacer reaccionar un intermedio avanzado de Fórmula VI con un agente, tal como carbonocloridato de 4-nitrofenilo, para crear un intermedio de carbamato reactivo que después puede hacerse reaccionar con un intermedio de amina o sal de amina de Fórmula R₃NH₂, con o sin la presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de urea de Fórmula X, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib, en las que R₃ es como se describe para la Fórmula Ia e Ib.

Esquema G



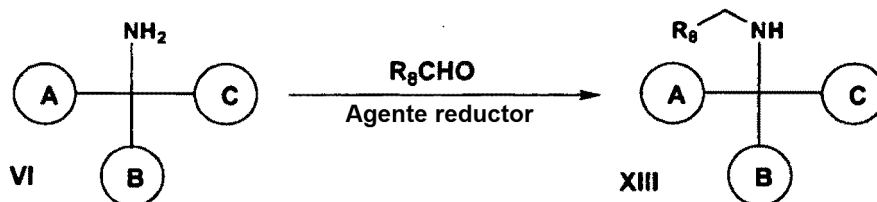
5 Como se ilustra en el Esquema G, un intermedio avanzado de Fórmula VI puede tratarse con un carbonocloridato de Fórmula R₄OCOCl, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, para generar un derivado de carbamato de Fórmula XI, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib, en las que R₄ se obtiene a partir de los reactivos de carbonocloridato que se han mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia e Ib.

Esquema H



10 Como se ilustra en el Esquema H, un intermedio avanzado de Fórmula VI puede tratarse con un cloruro de sulfonilo de Fórmula R₅SO₂Cl, en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de sulfonamida de Fórmula XII, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib, en las que R₅ se obtiene a partir de los reactivos de cloruro de sulfonilo que se han mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia e Ib.

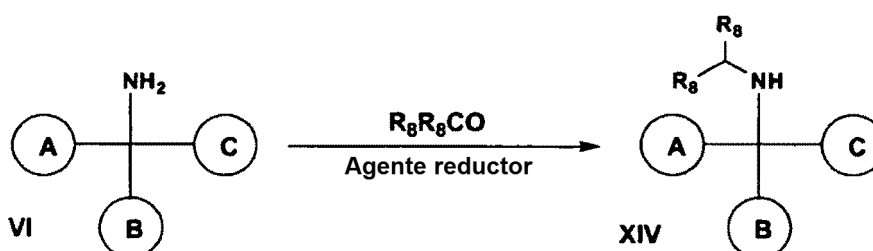
Esquema I



15 Como se ilustra en el Esquema I, un intermedio avanzado de Fórmula VI puede tratarse con un aldehído de Fórmula R₈CHO, con o sin una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido acético, seguido de tratamiento con un agente reductor, tal como NaBH(OAc)₃, para generar un derivado de alquil amina de Fórmula XIII, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib, en las que R₈ se obtiene a partir de los reactivos de aldehído que se han mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia e Ib.

20

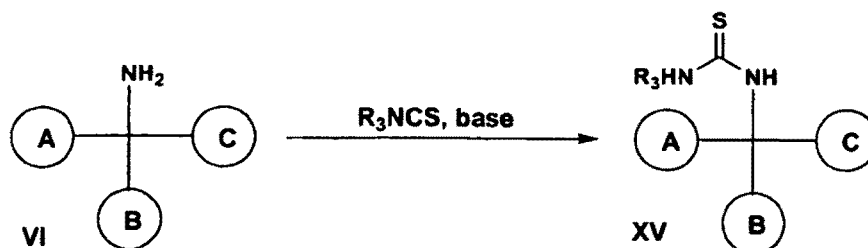
Esquema J



Como se ilustra en el Esquema J, un intermedio avanzado de Fórmula VI puede tratarse con cetona de Fórmula $R_8\&CO$, con o sin una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido acético, seguido de tratamiento con un agente reductor, tal como $NaBH(OAc)_3$, para generar un derivado de alquil amina de Fórmula XIV, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib, en las que R_8 se obtiene a partir de los reactivos de cetona que se han mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia e Ib.

5

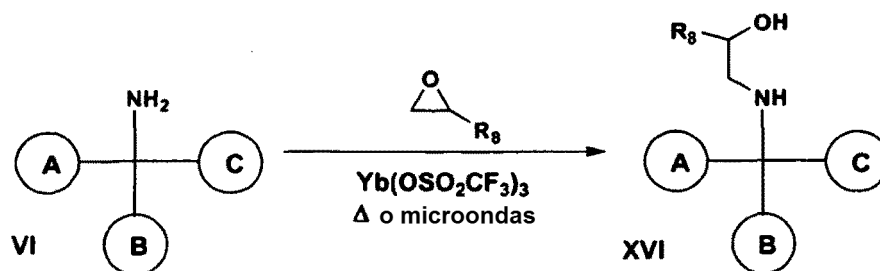
Esquema K



Como se ilustra en el Esquema K, un intermedio avanzado de Fórmula VI puede tratarse con un isotiocianato de Fórmula R_3NCS , con o sin una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de tiourea de Fórmula XV, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib, en las que R_3 se obtiene a partir de los reactivos de isotiocianato que se han mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia e Ib.

10

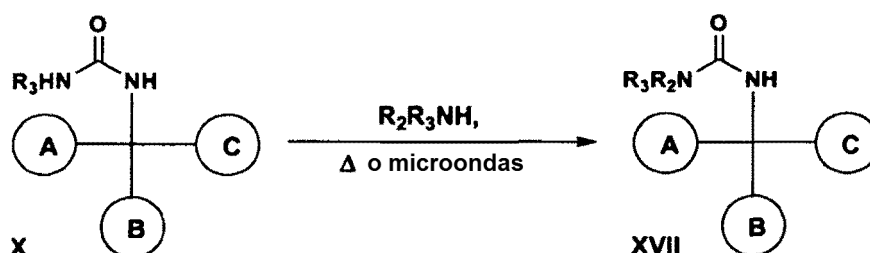
Esquema L



Como se ilustra en el Esquema L, un intermedio avanzado de Fórmula VI puede tratarse con un reactivo de oxirano, de Fórmula CH_2OCHR_8 , en presencia de un catalizador, tal como $Yb(OSO_2CF_3)_3$, con calentamiento convencional o a través de irradiación en un microondas, para generar un derivado de alquil hidroxil amina de Fórmula XVI, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib, en las que R_8 se obtiene a partir de los reactivos de oxirano que se han mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia e Ib.

15

Esquema M

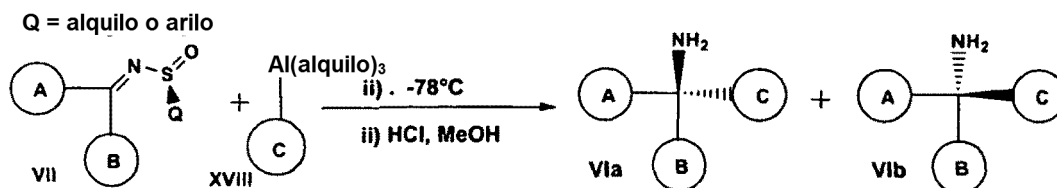


20

Como se ilustra en el Esquema M, un reactivo de Fórmula X, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib, puede tratarse con un reactivo de amina disustituida de Fórmula R_2R_3NH , con calentamiento o a través de irradiación en un microondas, para obtener un derivado de urea disustituida de Fórmula XVII, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib, en las que R_2 y R_3 se obtiene a partir del reactivo de amina disustituida que se ha mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia e Ib.

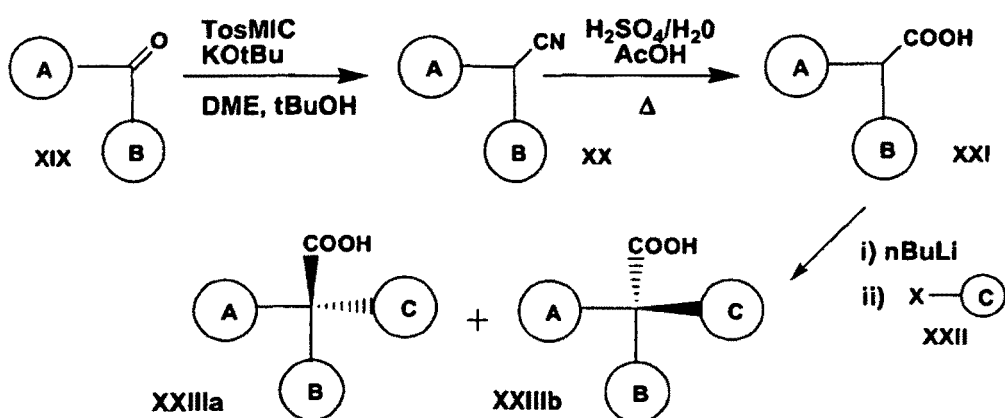
25

Esquema N



- 5 Como se ilustra en el Esquema N, un reactivo de Fórmula VII, puede hacerse reaccionar con un complejo de alquilo y aluminio de Fórmula XVIII, en la que C se define como se describe para la Fórmula Ia e Ib, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfinamida, para producir un intermedio de Fórmula VIa y VIb, que es un intermedio clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia e Ib.

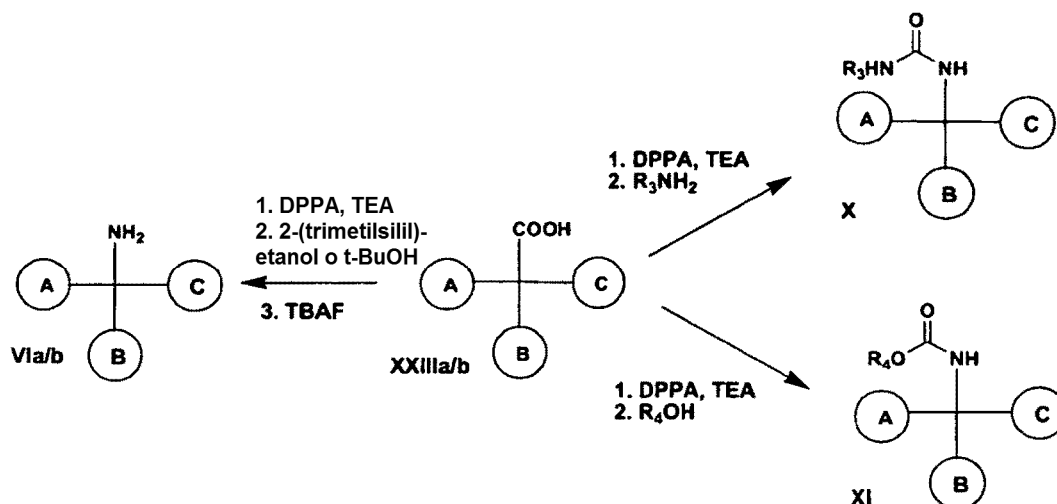
Esquema O



- 10 Como se ilustra en el Esquema A y el Esquema O, un reactivo de Fórmula II, en la que la composición de A es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un grupo nitrilo o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo nitrilo, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi, seguido de tratamiento con ácido acuoso, tal como HCl 1 N, para formar un intermedio de benzofenona de Fórmula XIX. Como alternativa, un reactivo fenilo-sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un grupo aldehído o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo aldehído, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi, seguido de tratamiento con ácido acuoso, tal como HCl 1 N, para formar un intermedio de benzofenona de Fórmula XIX. Como alternativa, como se ilustra en el Esquema O, un reactivo de Fórmula II, en la que la composición de A es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes unidos al reactivo de Fórmula II sea un grupo de éster alquílico, tal como un éster metílico o etílico, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes unidos al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi, seguido de tratamiento con ácido acuoso, para producir un intermedio de benzofenona de Fórmula XIX. Además, como se ilustra en el Esquema C y el Esquema O, un reactivo de Fórmula II, en la que la composición de A es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo de éster alquílico, tal como un éster metílico o un éster etílico, seguido de tratamiento con una base, tal como n-BuLi, seguido de tratamiento con ácido acuoso, para producir un intermedio de benzofenona de Fórmula XIX. También pueden emplearse numerosos enfoques alternos bien conocidos por un experto en la técnica para generar un intermedio de benzofenona de Fórmula XIX. Como se ilustra en el Esquema O, un intermedio de benzofenona de Fórmula XIX puede tratarse con un agente, tal como 1-(isocianometilsulfonil)-4-metilbenceno (TosMIC) y una base, tal como terc-butóxido potásico, para producir un intermedio de Fórmula XX. La hidrólisis de un intermedio de Fórmula XX puede realizarse por tratamiento con un ácido, tal como H_2SO_4 acuoso y ácido acético, para producir un intermedio de Fórmula XXI. Un intermedio de Fórmula XXI puede tratarse con una base, tal como n-butil litio, seguido de un haluro de reactivo de alquilo de Fórmula XXII, en
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40

la que X es un haluro, tal como cloro, bromo o yodo, y la composición de C es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, para producir un intermedio de Fórmula XXIIIa y XXIIIb, que son intermedios clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia e Ib.

Esquema P



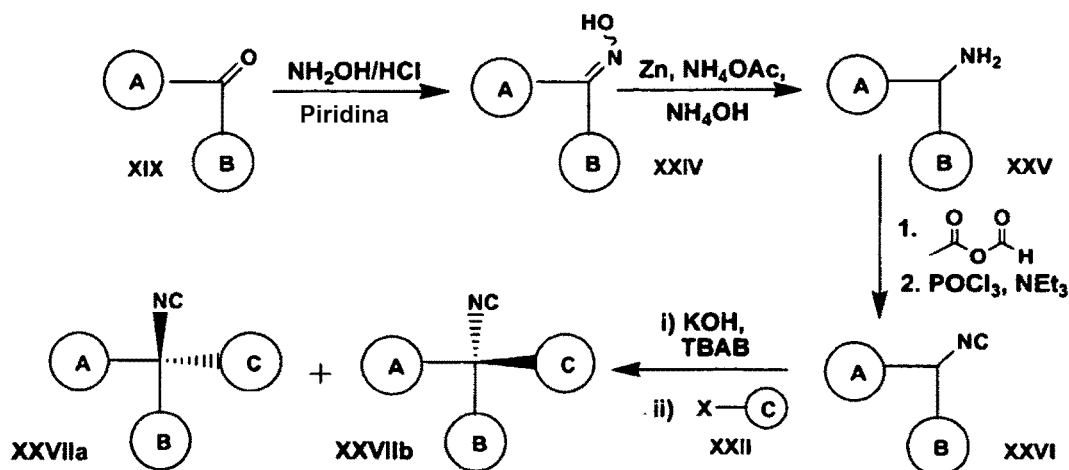
5

Como se ilustra en el Esquema P, un intermedio de Fórmula XXIIIa/b puede tratarse con un agente, tal como difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de una base, tal como trietil amina (TEA), seguido de tratamiento con un agente, tal como 2-(trimetilsilil)etanol o alcohol terc-butílico y escisión eventual de carbamato resultante por tratamiento con agentes, tales como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) o ácido trifluoroacético, para producir el intermedio avanzado de Fórmula VIa/b, que es un intermedio clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia e Ib. Un intermedio de Fórmula XXIIIa/b puede tratarse con un agente, tal como difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de una base, tal como trietil amina (TEA), seguido de tratamiento con un agente de fórmula R_3NH_2 , en la que R_3 se define como se describe en la Fórmula Ia e Ib, para dar compuestos de Fórmula X, que son compuestos de Fórmula Ia e Ib. Además, un intermedio de Fórmula XXIIIa/b puede tratarse con un agente, tal como difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de una base, tal como trietil amina (TEA), seguido de tratamiento con un agente de fórmula R_4OH , en la que R_4 se define como se describe en la Fórmula Ia e Ib, para dar compuestos de Fórmula XI, que son compuestos de Fórmula Ia e Ib.

10

15

Esquema Q



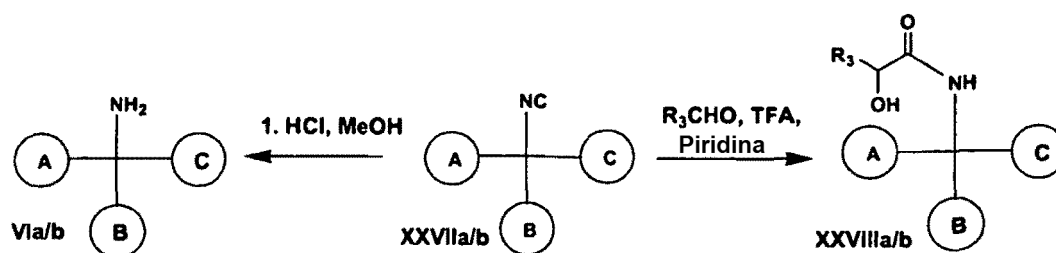
20

Como se ilustra en el Esquema Q, un intermedio de Fórmula XIX, hecho como se describe en el Esquema O, puede tratarse con un reactivo tal como NH_2OH , en presencia de un ácido tal como HCl, seguido de tratamiento con una base tal como piridina, para producir un intermedio de Fórmula XXV. Un intermedio de Fórmula XXIV puede tratarse con un metal reductor, tal como cinc, seguido de NH_4OAc y NH_4OH , para producir un intermedio de Fórmula XXV. Un intermedio de Fórmula XXV puede tratarse con un agente de formilación, tal como anhídrido acético fórmico seguido de deshidratación a través de tratamiento con un agente, tal como $POCl_3$, para producir el intermedio de isonitrilo de

25

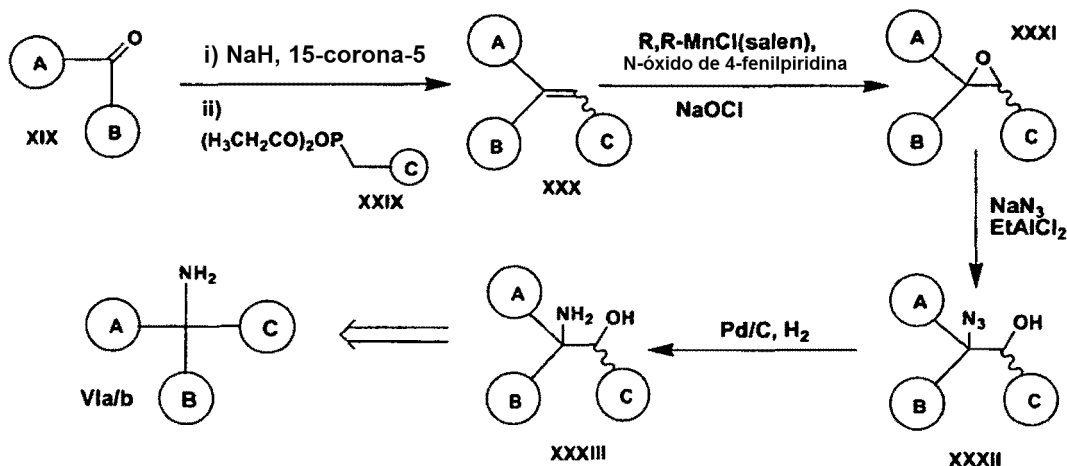
Fórmula XXVI. El intermedio de isonitrilo de Fórmula XXVI puede tratarse con una base, tal como KOH acuoso, junto con bromuro de tetrabutilamonio, seguido de un haluro de reactivo de alquilo de Fórmula XXII, en la que la composición de C es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, y X puede ser un haluro, tal como cloro, bromo o yodo, para producir los intermedios de Fórmula XXVIIa y XXVIIb, que son intermedios clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia e Ib. La formación de un intermedio de Fórmula XXVIIa o XXVIIb a partir de un intermedio de Fórmula XXVI, como se ha descrito anteriormente, también puede realizarse en presencia de un catalizador quiral, tal como, pero sin limitación, cloruro de N-bencilcinconinio o cloruro de N-bencilcinconidinio, para enriquecer la formación del intermedio de Fórmula XXVIIa sobre el intermedio de Fórmula XXVIIb, o para enriquecer la formación del intermedio de Fórmula XXVIIIb sobre el intermedio de Fórmula XXVIIIa según sea necesario para fabricar compuestos de Fórmula Ia e Ib.

Esquema R



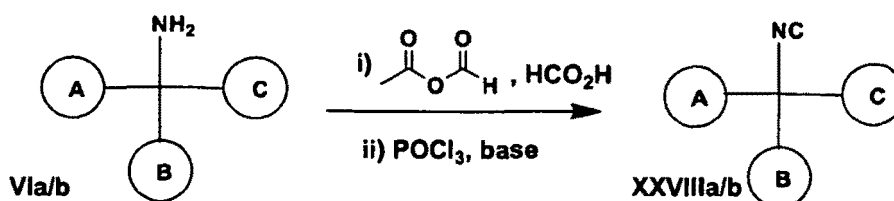
Como se ilustra en el Esquema R, un intermedio de Fórmula XXVIIa/b puede convertirse en un intermedio de Fórmula VIa/b por tratamiento con un ácido tal como HCl en metanol. Como se ha descrito en los esquemas anteriores, y el intermedio de Fórmula VIa/b es un intermedio clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia e Ib. Además, un intermedio de Fórmula XXVIIa/b puede tratarse directamente con un aldehído de Fórmula R₃CHO, en la que la definición de R₃ es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, y un ácido, tal como ácido trifluoroacético, en presencia de una base, tal como piridina, para producir compuestos de Fórmula XXVIIIa/b, que son compuestos de Fórmula Ia e Ib.

Esquema S



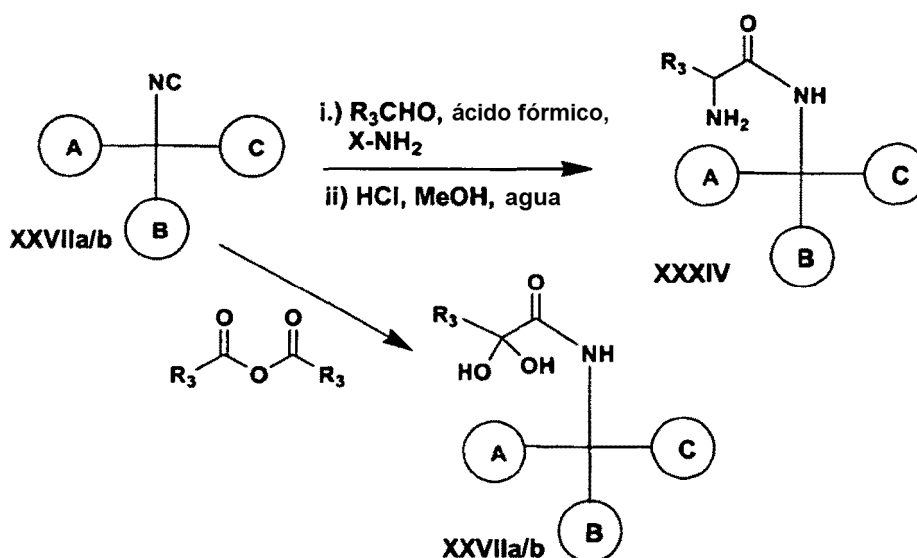
Como se ilustra en el Esquema S, un intermedio de Fórmula XIX, fabricado como se describe en el Esquema O, puede hacerse reaccionar con un reactivo de Fórmula XXIX, en la que la composición de C es como se describe en la Fórmula Ia e Ib, para producir un intermedio de estireno de Fórmula XXX. Un reactivo de Fórmula XXX puede obtenerse a partir de una diversidad de intermedios disponibles en el mercado o puede fabricarse fácilmente por un experto en la técnica. Un intermedio de estireno de Fórmula XXX puede tratarse con un agente de epoxidación, tal como clorito sódico en presencia de N-óxido de 4-fenilpiridina, con o sin un catalizador quiral, tal como, cloruro de (1R,2R)-(-)-[1,2-ciclo-hexanodiamino-N,N'-bis(3,5-di-t-butil-salicilideno)] manganeso (III), (R,R-MnCl(salen)), para obtener un intermedio de oxirano de Fórmula XXXI. El tratamiento del intermedio de oxirano de Fórmula XXXI con un agente, tal como NaN₃, en presencia de un ácido de Lewis tal como dicloruro de etilaluminio, produce el intermedio de azida de Fórmula XXXII. La reducción del intermedio de azida de Fórmula XXXII puede conseguirse en paladio sobre carbón en presencia de gas H₂ para generar el intermedio avanzado de Fórmula XXXIII. Un intermedio de Fórmula XXXIII se realiza por el intermedio de Fórmula VIa/b que es un intermedio clave a través de la ruta para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia e Ib.

Esquema T



5 Como se ilustra en el Esquema T, un intermedio de Fórmula XXVIIIa/b, puede convertirse en un intermedio del compuesto XXVIIIa/b por tratamiento con un reactivo de formilación, tal como anhídrido acético fórmico, seguido de un agente de deshidratación, tal como oxiclورو de fósforo, junto con una base, tal como trietilamina. Como se ha descrito en el Esquema R, un intermedio de Fórmula XXVIIa/b puede utilizarse para fabricar compuestos de Fórmula Ia e Ib.

Esquema U



10 Como se ilustra en el Esquema U, un intermedio de Fórmula XXVIIa/b, puede tratarse con un reactivo de aldehído de Fórmula R_3CHO , en la que R_3 es como se describe para la Fórmula Ia e Ib, junto con un ácido, tal como ácido fórmico, y un reactivo de amina, de fórmula general X-NH_2 , en la que X representa un grupo de protección escindible seleccionado fácilmente por un experto en la técnica seguido de tratamiento con un ácido, tal como HCl, en presencia de un alcohol y agua, para producir un compuesto de Fórmula XXXIV, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib. Como alternativa, un reactivo de Fórmula XXVIIa/b puede tratarse con un reactivo de anhídrido de Fórmula $(\text{R}_3\text{CO})_2\text{O}$, en la que R_3 es como se describe para la Fórmula Ia e Ib, para producir un compuesto de Fórmula XXXV, que es un compuesto de Fórmula Ia e Ib.

20 Los esquemas anteriores proporcionan una visión general de varios procedimientos generales para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia e Ib. Pueden fabricarse fácilmente compuestos de Fórmula Ia e Ib adicionales por un experto en la técnica mediante la modificación adicional de grupos funcionales en las posiciones A, B, C o R_1 de compuestos de Fórmula Ia e Ib fabricados mediante los procedimientos ilustrados en los esquemas incluidos. Los Ejemplos que se indican a continuación describen numerosas aplicaciones de las rutas descritas en los Esquemas A-N, así como rutas adicionales para los compuestos de Fórmula Ia e Ib conseguidos a través de la modificación de grupos funcionales en las posiciones A, B, C o R_1 de compuestos de Fórmula Ia e Ib.

25 Utilidad

Los compuestos de la presente invención han demostrado inhibir la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) en más del 30% a dos concentraciones diferentes de menos de 100 μM , preferiblemente con una potencia de menos de 5 μM , más preferiblemente con una potencia de menos de 500 nM. También se ha descubierto que los compuestos de la invención inhiben la actividad de transferencia de éster de colesterol usando ensayos *in vitro* que contenía hasta una 96% de plasma, y que inhiben la actividad plasmática de transferencia de éster de colesterol en animales. Por consiguiente, los compuestos dentro del alcance de la presente invención inhiben la proteína CETP, y

por tanto se espera que sean útiles en el tratamiento, prevención, y/o ralentización del progreso de diversos trastornos.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos pueden adaptarse para uso terapéutico como agentes que inhibe la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol en mamíferos, particularmente seres humanos. Por tanto, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles para elevar el colesterol HDL plasmático, sus componentes asociados, y las funciones realizadas por los mismos en mamíferos, particularmente seres humanos. En virtud de su actividad esperada, también se espera que estos agentes reduzcan el colesterol VLDL, el colesterol LDL y sus componentes asociados en mamíferos, particularmente seres humanos. Por tanto, se espera que estos compuestos sean útiles para el tratamiento y corrección de las diversas dislipidemias que se ha observado que están asociadas con el desarrollo e incidencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, e hipercolesterolemia familiar (véase la patente de Estados Unidos 6.489.478, incorporada en este documento por referencia).

Además, la introducción de un gen CETP funcional en un animal que carece de CETP (ratón) provoca niveles reducidos de HDL (Agellon, L.B. y col., *J. Biol. Chem.*, 266:10796-10801 (1991)) y, susceptibilidad aumentada a aterosclerosis. (Marotti, K. R. y col., *Nature*, 364:73-75 (1993)). Además, la inhibición de la actividad CETP con un anticuerpo inhibidor eleva el colesterol HDL en hámster (Evans, G.F. y col., *J. Lipid Res.*, 35:1634-1645 (1994)) y conejo (Whitlock, M.E. y col., *J. Clin. Invest.*, 84:129-137 (1989)). La supresión de la proteína CETP plasmática aumentada por inyección intravenosa con oligodesoxinucleótidos antisentido contra ARNm de CETP redujo la aterosclerosis en conejos alimentados con colesterol (Sugano, M. y col., *J. Biol. Chem.*, 273:5033-5036 (1998)). DE forma importante, sujetos humanos deficientes en CETP plasmática, debido a una mutación genética tienen niveles plasmáticos marcadamente elevados de colesterol HDL y apolipoproteína A-I, el componente apoproteico principal de HDL. Además, la mayoría muestran niveles plasmáticos marcadamente disminuidos de colesterol LDL y apolipoproteína B (el componente apolipoproteico principal de LDL. (Inazu, A. y col., *N. Engl. J. Med.*, 323:1234-1238 (1990))

Dada la correlación negativa entre los niveles de colesterol HDL y lipoproteínas asociadas a HDL, y la correlación positiva entre triglicéridos, colesterol LDL, y sus apolipoproteínas asociadas en sangre con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, vasculares cerebrales y vasculares periféricas, los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos, en virtud de su acción farmacológica, se espera que sean útiles para el tratamiento, prevención, detención y/o regresión de la aterosclerosis y sus patologías asociadas. Éstas incluyen trastornos cardiovasculares (por ejemplo, angina, isquemia cardiaca e infarto de miocardio), complicaciones debidas a terapias para enfermedad cardiovascular (por ejemplo, lesión por reperfusión y reestenosis tras angioplastia), hipertensión, apoplejía, y aterosclerosis asociada con trasplante de órgano.

A causa de los efectos beneficiosos ampliamente asociados con niveles elevados de HDL, un agente que inhibe la actividad CETP en seres humanos, en virtud de su capacidad de aumentar HDL, también proporciona posibilidades valiosas para terapia también en otras varias áreas de enfermedad.

Por consiguiente, dada la capacidad de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos de alterar la composición lipoproteica mediante la inhibición de la transferencia de éster de colesterol, se espera que sean útiles en el tratamiento, prevención y/o ralentización del progreso de complicaciones vasculares asociadas con la diabetes. La hiperlipidemia está presente en la mayoría de sujetos con diabetes mellitus (Howard, B.V., *J. Lipid Res.*, 28:613 (1987)). Incluso en presencia de niveles normales de lípidos, los sujetos diabéticos experimentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Kannel, W.B. y col., *Diabetes Care*, 2:120 (1979)). Se sabe que la transferencia de éster de colesterol mediada por CETP está anormalmente aumentada en diabetes tanto insulino-dependiente (Bagdade, J.D. y col., *Eur. J. Clin. Invest.*, 21:161 (1991)) como no insulino-dependiente (Bagdade, J.D. y col., *Atherosclerosis*, 104, 69 (1993)). Se ha sugerido que el aumento anormal en la transferencia de colesterol provoca cambios en la composición lipoproteica, particularmente para VLDL y LDL, que son más aterogénicas (Bagdade, J.D. y col., *J. Lipid Res.*, 36:759 (1995)). Estos cambios se observarían necesariamente durante exploración lipídica rutinaria. Por tanto, se espera que la presente invención sea útil para reducir el riesgo de complicaciones vasculares como resultado de la afección diabética.

Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de la obesidad. Tanto en seres humanos (Radeau, T. y col., *J. Lipid Res.*, 36(12):2552-2561 (1995)) como en primates no humanos (Quinet, E. y col., *J. Clin. Inv.*, 87(5):1559-1566 (1991)) el ARNm para CETP se expresa a elevados niveles en tejido adiposo. El mensaje adiposo aumenta con la alimentación con grasas (Martin, L.J. y col., *J. Lipid Res.*, 34(3):437-446(1993)), y se traduce en la proteína de transferencia funcional y a través de la secreción contribuye significativamente a los niveles plasmáticos de CETP. En adipocitos humanos el volumen de colesterol se proporciona por LDL y HDL plasmáticas (Fong, B.S. y col., *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1004(1):53-60 (1989)). La captación de éster de colesterol HDL es dependiente en gran parte de CETP (Benoist, F. y col., *J. Biol. Chem.*, 272(38): 23572-23577 (1997)). Esta capacidad de CETP de estimular la captación de colesterol HDL, acoplada con la unión potenciada de HDL a adipocitos en sujetos obesos (Jimenez, J.G. y col., *Int. J. Obesity*, 13(5):699-709 (1989)), sugiere un papel para CETP, no solamente en la generación de fenotipo de baja HDL para estos sujetos, sino en el desarrollo de la propia obesidad promoviendo la acumulación de colesterol. Por lo tanto, inhibidores de la actividad CETP que bloqueen este proceso, sirven como adyuvante útiles para terapia dietética para cuasar reducción de peso.

Los inhibidores de CETP son útiles en el tratamiento de inflamación debida a sepsis Gram-negativa y choque séptico. Por ejemplo, la toxicidad sistémica de la sepsis Gram-negativa es en gran parte debido a endotoxina, un lipopolisacárido (LPS) liberado desde la superficie externa de las bacterias, que causa una respuesta inflamatoria extensiva. El lipopolisacárido puede formar complejos con lipoproteínas (Ulevitch, R.J. y col., J. Clin. Invest., 67:827-837 (1981)). Estudios *in vitro* han demostrado que la unión de LPS a HDL reduce sustancialmente la producción y liberación de mediadores de inflamación (Ulevitch, R.J. y col., J. Clin. Invest., 62:1313-1324 (1978)). Estudios *in vivo* muestran que ratones transgénicos que expresan apo-AI humana y elevados niveles de HDL están protegidos de choque séptico (Levine, D.M. y col., Proc. Natl. Acad. Sci., 90: 12040-12044 (1993)). De forma importante, la administración de HDL reconstituida a seres humanos expuestos con endotoxina provocó una respuesta inflamatoria disminuida (Pajkrt, D. y col., J. Exp. Med., 184:1601-1608 (1996)). Los inhibidores de CETP, en virtud del hecho de que elevan los niveles de HDL, atenúan el desarrollo de inflamación y choque séptico.

Por tanto, la presente invención proporciona procedimientos para la prevención o tratamiento de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, su profármaco y la sal de dicho compuesto y profármacos. Pueden emplearse otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación con los compuestos de la invención en los presentes procedimientos. En los procedimientos de la presente invención, dicho otro u otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, de forma simultánea con o después de la administración del compuesto o compuestos de la presente invención.

Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la inhibición de la producción remanente de lipoproteína (Okamoto y col., documento WO 2005/030185).

Ensayo de CETP

La inhibición de CETP puede determinarse a una concentración específica de compuesto de ensayo en cualquiera de los ensayos descritos en este documento. Las potencias se calculan más generalmente determinando los valores de CI_{50} usando estos ensayos.

Ensayo de proximidad de centelleo de CETP

Los compuestos de la presente invención inhiben la transferencia de éster de colesterol dependiente de CETP desde HDL a LDL como se describe en este documento. Se añaden diluciones de los compuestos en DMSO (1 μ l) a placas BD (n° 353232). A esto se añaden 20 μ l de una mezcla que contiene 3H -CE/HDL (0,15 μ l), LDL biotinilada (-5 mg de proteína/ml de concentración final) y HDL no marcada (16 μ g/ml de concentración final) en un tampón que contiene HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM y azida sódica al 0,05%. Las reacciones se inician por la adición de 10 μ l de tampón que contiene CETP recombinante humana purificada, y se incuban a 37 °C. Al final de la reacción, se añaden 60 μ l de perlas LEADseeker (n° RPNQ0261, 2 mg/ml en tampón que contiene 1 mg/ml de BSA y 0,05 mg de proteína/ml de HDL), se cubren las placas y posteriormente se leen. La actividad de fondo se determina en una serie de pocillos que reciben tampón pero no CETP. El nivel de inhibición se determina comparando las lecturas en pocillos que contienen compuesto con las lecturas en pocillos de control que contienen DMSO.

Ensayo de transferencia de éster de colesterol plasmático

Los compuestos de la presente invención también se ensayaron para la capacidad de inhibir la actividad de transferencia de éster de colesterol en plasma como se describe en este documento. Se añaden diluciones de los compuestos en DMSO (1 μ l) a placas de polipropileno de 384 pocillos. A cada pocillo se añaden 29 μ l de plasma humano que contiene 0,15 μ l de 3H -CE/HDL. La reacción se incubaba a 37 °C y se termina por la adición de 6 μ l de reactivo de precipitación (2:1:1 de agua:MgCl₂ 1 M:Dextralip 50 al 2%), para precipitar LDL y VLDL. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se transfieren 15 μ l de la reacción a placas de filtro (Millipore, n° MHVBN45) pre-humedecidas con 100 μ l de solución salina tamponada con fosfato. Las placas se centrifugan (1800 rpm) a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añaden 50 μ l de Microscint-20. Las placas después se sellan y leen. La actividad de fondo se determina con muestras de plasma incubadas a 4 °C. El nivel de inhibición se determina comparando las lecturas en pocillos que contienen compuesto con lecturas en pocillos de control que contienen DMSO.

Actividad in Vivo de transferencia de éster de colesterol

Los compuestos de la presente invención han demostrado adicionalmente que inhiben la actividad plasmática de transferencia de éster de colesterol en ratones que son doblemente transgénicos para CETP humana y apoB-100 (hCETP/apoB-100) como se describe en este documento.

Se priva de alimento a ratones (disponibles en el mercado de Taconic) durante dos horas y se obtiene el plasma antes de la dosificación. Después se dosifica a los animales con vehículo o compuesto (p.o.). El vehículo puede variar según se necesite para disolver el compuesto, teniendo al mismo tiempo ninguna, o mínima, actividad en la actividad plasmática de transferencia de éster de colesterol. Se recogen muestras plasmáticas de nuevo en diversos momentos después de la dosificación y se ensayan para la actividad de transferencia de éster de colesterol.

Para medir la actividad CETP en muestras plasmáticas obtenidas de animales tratados con compuestos, se emplea la siguiente metodología. A una muestra de plasma (típicamente entre 9 y 30 μ l), se añade 1 μ l de 3 H-CE/HDL diluido (0,15 μ l de 3 H-CE/HDL y 0,85 μ l de tampón de ensayo) para marcar la HDL endógena. El tampón de ensayo contiene HEPES 50 mM, pH 7,4, y NaCl 150 mM. La reacción se incuba a 37 °C, y se precipita LDL/VLDL con 3 μ l de reactivo de precipitación (4:1:1 de agua:MgCl₂ 0,5 M:Dextralip 50 al 1%). Los tubos se centrifugan durante 15-30 minutos a 10.000 x g (10°C), se desechan los sobrenadantes, y se disuelven los sedimentos en 140 μ l de SDS al 2%. La mitad de la solución de SDS (70 μ l) se transfiere a tubos de centelleo, se añade fluido de centelleo, y se mide la radiactividad en un contador de centelleo. La actividad de fondo se determina para cada muestra con una alícuota incubada a 4 °C. La inhibición de la transferencia de éster de colesterol plasmática se calcula comparando la actividad de transferencia en una muestra de plasma obtenida después de la dosificación con la actividad de transferencia en la muestra de plasma obtenida del mismo animal antes de la dosificación. A todos los datos se les resta el fondo.

El ensayo *in vivo* descrito anteriormente (con modificaciones apropiadas dentro de las habilidades de la técnica) puede usarse para determinar la actividad de otros agentes de control de lípidos o triglicéridos así como los compuestos de esta invención. Los ensayos expuestos anteriormente también proporcionan un medio por el cual pueden compararse las actividades de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos (o los otros agentes descritos en este documento) entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas anteriormente.

Protocolo de colesterol HDL

La capacidad de inhibidores de CETP de aumentar el colesterol HDL (HDL-C) puede demostrarse en sujetos mamíferos mediante procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica (véase, Evans, G.F. y col., J. Lipid Res., 35:1634-1645(1994)). Por ejemplo, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención son eficaces en la elevación de HDL-C en hámsters sirios dorados. Los hámsters se alimentan con una dieta moderada en grasas que contiene cantidades variables de aceite de coco y colesterol para alterar sus niveles de HDL-C y LDL-C. Los hámsters alimentados moderadamente con grasas se privan de alimento y se les extrae sangre para determinar los niveles basales de HDL-C, después se les dosifica por vía oral el compuesto durante tres días en un vehículo apropiado. Los animales se privan de alimento y se les extrae sangre de nuevo en el tercer día de dosificación, y se comparan los resultados con los niveles basales de HDL-C. Los compuestos aumentan HDL-C en este modelo de modo dependiente de la dosis, demostrando su utilidad para alterar los lípidos plasmáticos.

Protocolo antiobesidad

La capacidad de inhibidores de CETP de causar pérdida de peso puede evaluarse en sujetos humanos obesos con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Se administran dosis de inhibidor suficientes para provocar un aumento de $\geq 25\%$ en los niveles de colesterol HDL. El IMC y la distribución de grasa corporal, definida como la proporción cintura (C) a cadera (C) (PCC), se controlan durante el transcurso de los estudios de 3-6 meses, y los resultados para los grupos de tratamiento se comparan con los que recibieron placebo.

Los ensayos anteriores pueden variarlos, por supuesto, los especialistas en la técnica.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos capaces de prevenir, tratar, y/o ralentizar el progreso de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente en una cantidad eficaz para los mismos, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe a continuación, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; bucal; parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraesternal (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los presentes compuestos pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada pueden conseguirse por

el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de liberación prolongada, por el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agente aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden suministrarse a través de la cavidad oral por administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos que están comprimidos o comprimidos secados por congelación son formas ejemplares que pueden usarse. Composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan el o los presentes compuestos con diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, emolientes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y uso.

Composiciones ejemplares para administración por aerosol nasal o inhalación incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes apropiados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión tales como los conocidos en la técnica.

Composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos, tales como manitol, 1,3 butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes de dispersión o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico. Composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarla un especialista en la técnica, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un adulto humano de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sometidos de los trastornos mencionados anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente u otros trastornos.

Por ejemplo, pueden usarse en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un inhibidor de la absorción del colesterol, otro inhibidor de CETP, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un modulador de PPAR y otros agentes que disminuyen los niveles de colesterol tales como un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT, y un sequestrante de ácido biliar. Otros agentes farmacéuticos también incluirían los siguientes: un inhibidor de la recaptación de ácido biliar, un inhibidor del transportador ileal de ácido biliar, un inhibidor de ACC, un antihipertensivo (tal como NORVASC®), un modulador selectivo del receptor de estrógenos, un modulador selectivo del receptor de andrógenos, un antibiótico, un antidiabético (tal como metformina, un activador de PPAR γ , una sulfonilurea, insulina, un inhibidor de la aldosa reductasa (ARI) y un inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa (SDI)), aspirina (ácido acetilsalicílico) y niacina y combinaciones de los mismos.

Puede usarse cualquier inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 71:455-509 (1981) y referencias citadas en el mismo). Se describe y referencia a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo, otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa serán conocidos para los especialistas en la técnica. La patente de Estados Unidos nº 4.231.938 (cuya descripción se incorpora a la presente por referencia) divulga ciertos compuestos aislados después de cultivo de un microorganismo que pertenece al género *Aspergillus*, tales como lovastatina. También, la patente de Estados Unidos nº 4.444.784 (cuya descripción se incorpora a la presente por referencia) divulga derivados sintéticos de los compuestos mencionados anteriormente, tales como simvastatina. También, la patente de Estados Unidos nº 4.739.073 (cuya descripción se incorpora por referencia) divulga ciertos indoles sustituidos, tales como fluvastatina. Además, la patente de Estados Unidos nº 4.346.227 (cuya descripción se incorpora por referencia) divulga derivados de ML-236B, tales como pravastatina. Además, el documento EP-491226A (cuya descripción se incorpora por referencia) divulga ciertos ácidos piridildihidroheptenoicos, tales como cerivastatina. Además, la patente de Estados Unidos nº 5.273.995 (cuya descripción se incorpora por referencia) divulga ciertas 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)alquil]piran-2-onas tales como atorvastatina y cualquier forma farmacéuticamente aceptable de la misma (es decir LIPITOR®). Inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa incluyen rosuvastatina y pitavastatina. Las estatinas también incluyen compuestos tales como rosuvastatina descrita en el documento U.S. RE37.314 E, pitavastatina descrita en el documento EP 304063 B1 y el documento US 5.011.930; mevastatina, descrita en el documento U.S. 3.983.140; velostatina, descrita en el documento U.S. 4.448.784 y el documento U.S. 4.450.171; compactina, descrita en el documento U.S. 4.804.770; dalvastatina, descrita en la publicación de solicitud de patente europea nº 738510 A2; fluindostatina, descrita en la publicación de solicitud de patente europea nº 363934 A1; y dihidrocompactina, descrita en el documento U.S. 4.450.171.

Puede usarse cualquier modulador de PPAR en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión modulador de se refiere a compuestos que modulan la actividad del receptor activador del proliferador de peroxisomas (PPAR) en mamíferos, particularmente seres humanos. Dicha modulación la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la bibliografía. Se cree que dichos compuestos, mediante la modulación del receptor PPAR, regulan la transcripción de genes clave implicados en el metabolismo de lípidos y glucosa tales como aquellos de la oxidación de ácidos grasos y también aquellos implicados en el ensamblaje de la lipoproteína de alta densidad (HDL) (por ejemplo, transcripción del gen de la apolipoproteína AI), reduciendo por consiguiente la grasa corporal total y aumentando el colesterol HDL. En virtud de su actividad, estos compuestos también reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol VLDL, colesterol LDL y sus componentes asociados tales como apolipoproteína B en mamíferos, particularmente seres humanos, así como aumentan el nivel de colesterol HDL y apolipoproteína AI. Por tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y corrección de las diversas dislipidemias que se ha observado que están asociadas con el desarrollo e incidencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia. Se describe y referencia a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo, otros serán conocidos para los especialistas en la técnica. Las publicaciones internacionales nº WO 02/064549 y WO 02/064130, la solicitud de patente de Estados Unidos 10/720.942, y la solicitud de patente de Estados Unidos 60/552.114 divulgan ciertos compuestos que son activadores de PPAR α .

Puede usarse cualquier otro modulador de PPAR en el aspecto de combinación de la presente invención. En particular, pueden ser útiles moduladores de PPAR β y/o PPAR γ en combinación con compuestos de la presente invención. Un inhibidor de PPAR ejemplar se describe en el documento US2003/0225158 como ácido {5-metoxi-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-benziloxi)-bencilulfani]-fenoxi}-acético.

Puede usarse cualquier inhibidor de la secreción de MTP/Apo B (proteína de microsomal de transferencia de triglicéridos y o apolipoproteína B) en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la secreción de MTP/Apo B se refiere a compuestos que inhiben la secreción de triglicéridos, éster de colesterol, y fosfolípidos. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Wetterau, J.R., Science, 258:999 (1992)). Se describe y referencia a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo, serán conocidos otros inhibidores de la secreción de MTP/Apo B para los especialistas en la técnica, incluyendo imlitapride (Bayer) y compuestos adicionales tales como los descritos en los documentos WO 96/40640 y WO 98/23593 (dos publicaciones ejemplares). Por ejemplo, los siguientes inhibidores de la secreción de MTP/Apo B son particularmente útiles:

[2-(1H-[1,2,4,]triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; [2-(2-acetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; éster metílico del ácido (2-[6-[(4'-trifluorometilbifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil)-carbámico; [2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; [2-(2,2-difenil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; [2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; (S)-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil]-1-metil-5-[4'-(trifluorometil) [1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indolo-2-carboxamida; (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico; 1H-indolo-2-carboxamida,

1-metil-N-[(1S)-2-[metil(fenilmetil)amino]-2-oxo-1-feniletil]-5-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]; y N-[(1S)-2-(bencilmetilamino)-2-oxo-1-feniletil]-1-metil-5-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-1H-indolo-2-carboxamida.

5 Puede usarse cualquier inhibidor de la HMG-CoA sintasa en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la HMG-CoA sintasa se refiere a compuestos que inhiben la biosíntesis de la hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetil-coenzima A y acetoacetilcoenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol., 35:155-160(1975), Meth. Enzymol., 110:19-26 (1985) y referencias citadas en el mismo). Se describe y referencia a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo, serán conocidos otros inhibidores de la HMG-CoA sintasa para los especialistas en la técnica. La patente de Estados Unidos nº 5.120.729 divulga ciertos derivados de beta-lactama. La patente de Estados Unidos nº 5.064.856 divulga ciertos derivados de espiro-lactona preparados cultivando un microorganismo (MF5253). La patente de Estados Unidos nº 4.847.271 divulga ciertos compuestos oxetano tales como derivados del ácido 11-(3-hidroximetil-4-oxo-2-oxetilo)-3,5,7-trimetil-2,4-undecadienoico.

15 Puede usarse cualquier compuesto que disminuya la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa en el aspecto de combinación de la presente invención. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción de ADN o inhibidores de la traducción que evitan o disminuyen la traducción de ARNm que codifica la HMG-CoA reductasa en proteína. Dichos compuestos pueden afectar a la transcripción o traducción directamente, o pueden biotransformarse en compuestos que tienen las actividades mencionadas anteriormente por una o más enzimas en la cascada biosintética del colesterol o pueden conducir a la acumulación de un metabolito de isopreno que tiene las actividades mencionadas anteriormente. Dichos compuestos pueden causar este efecto disminuyendo los niveles de SREBP (proteína de unión al receptor de esteroles) inhibiendo la actividad de la proteasa de site-1 (SIP) o agonizando el receptor de oxisterol o SCAP. Dicha regulación la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol., 110:9-19 (1985)). Se describen y referencia a continuación varios compuestos, sin embargo, serán conocidos otros inhibidores de la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa para los especialistas en la técnica. La patente de Estados Unidos nº 5.041.432 divulga ciertos derivados de lanosterol 15-sustituídos. Se analizan otros esteroides oxigenados que suprimen la síntesis de la HMG-CoA reductasa por E.I. Mercer (Prog. Lip. Res., 32:357-416 (1993)).

30 Cualquier compuesto que tenga actividad como inhibidor de CETP puede servir como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de CETP se refiere a compuestos que inhiben el transporte mediado por la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) de diversos ésteres de colesterol y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Dicha actividad de inhibición de CETP la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, patente de Estados Unidos nº 6.140.343). Será conocida una diversidad de inhibidores de CETP para los especialistas en la técnica, por ejemplo, los descritos en las patentes de Estados Unidos nº 6.140.343 y 6.197.786. Los inhibidores de CETP descritos en estas patentes incluyen compuestos, tales como éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (torcetrapib). También se describen inhibidores de CETP en la patente de Estados Unidos número 6.723.752, que incluye varios inhibidores de CETP incluyendo (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Además, también se describen inhibidores de CETP incluidos en este documento en la solicitud de patente de Estados Unidos nº 10/807.838 y la publicación PCT nº WO 2006/090250. La patente de Estados Unidos número 5.512.548 divulga ciertos derivados polipeptídicos que tienen actividad como inhibidores de CETP, mientras que ciertos derivados de rosenonolactona y análogos que contienen fosfato de éster de colesterol inhibidores de CETP se describen en J. Antibiot., 49(8):815-816 (1996), y Bioorg. Med. Chem. Lett., 6:1951-1954 (1996), respectivamente.

50 Puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno sintetasa en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la escualeno sintetasa se refiere a compuestos que inhiben la condensación de 2 moléculas de farnesilpirofosfato para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno sintetasa. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol., 15:393-454(1969) y Meth. Enzymol., 110:359-373(1985) y referencias contenidas en los mismos). Se describe y referencia a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo, serán conocidos otros inhibidores de la escualeno sintetasa para los especialistas en la técnica. La patente de Estados Unidos nº 5.026.554 divulga productos de fermentación del microorganismo MF5465 (ATCC 74011) incluyendo ácido zaragóxico. Se ha compilado un sumario de otros inhibidores de la escualeno sintetasa patentados (Curr. Op. Ther. Patents, 861-864 (1993)).

55 Puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno epoxidasa en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la escualeno epoxidasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno y oxígeno molecular en escualeno-2,3-epóxido, catalizada por la enzima escualeno epoxidasa. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (Biochim. Biophys. Acta, 794:466-471 (1984)). Se describe y referencia a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo, serán conocidos otros inhibidores de la escualeno epoxidasa para los especialistas en la técnica. Las patentes de Estados Unidos nº 5.011.859 y 5.064.864 divulgan ciertos análogos fluoro de escualeno. La publicación EP 395.768 A divulga ciertos derivados de alilamina sustituidos. La publicación PCT WO 93/12069 A divulga ciertos derivados de amino

alcohol. La patente de Estados Unidos nº 5.051.534 divulga ciertos derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

Puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno ciclasa como segundo componente en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la escualeno ciclasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno-2,3-epóxido en lanosterol, catalizada por la enzima escualeno ciclasa. Dicha inhibición la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (FEBS Lett., 244:347-350 (1989)). Además, los compuestos descritos y referenciados a continuación son inhibidores de la escualeno ciclasa, sin embargo, también serán conocidos otros inhibidores de la escualeno ciclasa para los especialistas en la técnica. La publicación PCT WO 94/10150 divulga ciertos derivados de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-5,5,8(beta)-trimetil-6-isoquinolinaamina, tales como N-trifluoroacetil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-2-alil-5,5,8(beta)-trimetil-6(beta)-isoquinolinaamina. La publicación de patente francesa 2697250 divulga ciertos derivados de beta,beta-dimetil-4-piperidina etanol tales como 1-(1,5,9-trimetildecil)-beta,beta-dimetil-4-piperidinaetanol.

Puede usarse cualquier inhibidor combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa como segundo componente en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno en lanosterol mediante un intermedio escualeno-2,3-epóxido. En algunos ensayos, no es posible distinguir entre inhibidores de la escualeno epoxidasa e inhibidores de la escualeno ciclasa, sin embargo, estos ensayos los reconocen los especialistas en la técnica. Por tanto, la inhibición por inhibidores combinados de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con los ensayos convencionales mencionados anteriormente para inhibidores de la escualeno ciclasa o la escualeno epoxidasa. Se describe y referencia a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo, serán conocidos otros inhibidores de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa para los especialistas en la técnica. Las patentes de Estados Unidos nº 5.084.461 y 5.278.171 divulgan ciertos derivados de azadecalina. La publicación EP 468.434 divulga ciertos derivados de piperidil éter y tio-éter tales como 2-(1-piperidil)pentil isopentil sulfóxido y sulfuro de 2-(1-piperidil)etil etilo. La publicación PCT WO 9401404 divulga ciertas acil-piperidinas tales como 1-(1-oxopentil-5-feniltio)-4-(2-hidroxi-1-metil-etil)piperidina. La patente de Estados Unidos nº 5.102.915 divulga ciertos derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con compuestos de origen natural que actúan disminuyendo los niveles plasmáticos de colesterol LDL o elevando los niveles plasmáticos de HDL mediante una vía distinta de los inhibidores de CETP. Estos compuestos de origen natural se llaman habitualmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extractos de ajo y niacina. La niacina es un agente secundario particularmente atractivo para la combinación con un inhibidor de CETP ya que también eleva los niveles de colesterol HDL. Además, la niacina disminuye los niveles de colesterol LDL y triglicéridos. Por lo tanto, una combinación de niacina y un inhibidor de CETP no solamente proporcionaría el potencial de eficacia potenciada elevando los niveles de HDL, produciría un cambio muy favorable en el perfil global de riesgo cardiovascular disminuyendo los niveles de colesterol LDL y triglicéridos. La niacina está disponible en el mercado en diversas formas de dosificación. La niacina de liberación inmediata puede adquirirse sin receta en farmacias o tiendas naturistas. Está disponible una forma de liberación lenta de niacina y se conoce como Niaspan. La niacina también puede combinarse con otros agentes terapéuticos tales como iovastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Esta terapia de combinación con iovastatina se conoce como ADVICOR™ (Kos Pharmaceuticals Inc.). En ensayos clínicos a largo plazo, la niacina como monoterapia o en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa ha demostrado reducir los casos cardiovasculares, las muertes cardiovasculares y toda causa de mortalidad.

Puede usarse cualquier inhibidor de la absorción del colesterol como componente adicional en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibición de la absorción del colesterol se refiere a la capacidad de un compuesto de evitar que el colesterol contenido dentro de la luz del intestino entre en las células intestinales y/o pase de dentro de las células intestinales al sistema linfático y/o al torrente sanguíneo. Dicha actividad inhibición de la absorción del colesterol la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Lipid Res., 34:377-395 (1993)). Los inhibidores de la absorción del colesterol son conocidos para los especialistas en la técnica y se describen, por ejemplo, en el documento PCT WO 94/00480. Un ejemplo de un inhibidor de la absorción del colesterol recientemente aprobado es ZETIA™ (ezetimibe) (Schering-Plough/Merck).

Puede usarse cualquier inhibidor de ACAT en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de ACAT se refiere a compuestos que inhiben la esterificación intracelular de colesterol de la dieta por la enzima acil CoA: colesterol aciltransferasa. Dicha inhibición pueden determinarla fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales, tales como el procedimiento de Heider y col. descrito en J. Lipid Res., 24:1127 (1983). Es conocida una diversidad de estos compuestos para los especialistas en la técnica, por ejemplo, la patente de Estados Unidos nº 5.510.379 divulga ciertos carboxisulfonatos, mientras que los documentos WO 96/26948 y WO 96/10559 desvelan ambos derivados de urea que tienen actividad inhibidora de ACAT. Ejemplos de inhibidores de ACAT incluyen compuestos tales como Avasimibe (Pfizer), CS-505 (Sankyo) y Eflucimibe (Eli Lilly y Pierre Fabre).

Puede usarse un inhibidor de lipasa en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. Un inhibidor de lipasa es un compuesto que inhibe la escisión metabólica de triglicéridos de la dieta o fosfolípidos plasmáticos en ácidos grasos libres y los correspondientes glicéridos (por ejemplo, EL, HL, etc.). En condiciones fisiológicas normales, la lipólisis sucede mediante un proceso de dos etapas que implica la acilación de un resto de serina activado de la enzima lipasa. Esto conduce a la producción de un intermedio hemiacetal ácido graso-lipasa, que después se escinde para liberar el diglicérido. Después de desacilación adicional, el intermedio lipasa-ácido graso se escinde, produciendo la lipasa libre, un glicérido y ácido graso. En el intestino, los ácidos grasos libres y monoglicéridos resultantes se incorporan en micelas de ácido biliar-fosfolípido, que posteriormente se absorben a nivel del borde en cepillo del intestino delgado. Las micelas eventualmente entran en la circulación periférica en forma de quilomicrones. Dicha actividad de inhibición de lipasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 286:190-231). La lipasa pancreática media la escisión metabólica de ácidos grasos a partir de triglicéridos en las posiciones del carbono 1 y 3. El sitio principal del metabolismo de grasas ingeridas es en el duodeno y el yeyuno proximal por la lipasa pancreática, que habitualmente se secreta en vasto exceso de las cantidades necesarias para la descomposición de las grasas en el intestino delgado superior. Como la lipasa pancreática es la enzima principal requerida para la absorción de triglicéridos de la dieta, los inhibidores tienen utilidad en el tratamiento de la obesidad y las otras afecciones relacionadas. Dicha actividad de inhibición de la lipasa pancreática la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 286:190-231).

La lipasa gástrica es una lipasa inmunológicamente distinta que es responsable de aproximadamente el 10 al 40% de la digestión de las grasas de la dieta. La lipasa gástrica se secreta en respuesta a estimulación mecánica, ingesta de comida, la presencia de una comida grasa o por agentes simpáticos. La lipólisis gástrica de grasas ingeridas es de importancia fisiológica en la provisión de ácidos grasos necesarios para desencadenar la actividad lipasa pancreática en el intestino y es también de importancia para la absorción de grasas en una diversidad de afecciones fisiológicas y patológicas asociadas con insuficiencia pancreática. Véase, por ejemplo, C.K. Abrams y col., Gastroenterology, 92:125 (1987). Dicha actividad de inhibición de la lipasa gástrica la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 286:190-231).

Es conocida una diversidad de inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática para los especialistas en la técnica. Inhibidores de lipasa preferidos son aquellos inhibidores que se seleccionan entre grupo compuesto por lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), valilactona, esterastina, ebelactona A, y ebelactona B. El compuesto tetrahidrolipstatina es especialmente preferido. El inhibidor de lipasa, N-3-trifluorometilfenil-N'-3-cloro-4'-trifluorometilfenilurea, y los diversos derivados de urea relacionados con el mismo, se describen en las patentes de Estados Unidos nº 4.405.644. El inhibidor de lipasa, esteracina, se describe en las patentes de Estados Unidos nº 4.189.438 y 4.242.453. El inhibidor de lipasa, ciclo-0,0'-[(1,6-hexanodiol)-bis-(iminocarbonil)]dioxima, y las diversas bis(iminocarbonil)dioximas relacionadas con la misma pueden prepararse como se describe en Petersen y col., Liebigs Annalen, 562: 205-229 (1949).

Se describe a continuación en este documento una diversidad de inhibidores de lipasa pancreática. Los inhibidores de lipasa pancreática lipstatina, lactona del ácido (2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-7,10-hexadecanoico, y tetrahidrolipstatina (orlistat), lactona del 1,3 ácido (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadecanoico, y los derivados de N-formil-leucina diversamente sustituidos y estereoisómeros de los mismos, se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.598.089. Por ejemplo, la tetrahidrolipstatina se prepara como se describe en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos nº 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874. El inhibidor de lipasa pancreática, FL-386, 1-[4-(2-metilpropil)ciclohexil]-2-[(fenilsulfonil)oxi]etanonona, y los derivados de sulfonato diversamente sustituidos relacionados con la misma, se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.452.813. El inhibidor de lipasa pancreática, WAY-121898, 4-fenoxifenil-4-metilpiperidin-1-il-carboxilato, y los diversos ésteres carbamato y sales farmacéuticamente aceptables relacionadas con el mismo, se describen en las patentes de Estados Unidos nº 5.512.565; 5.391.571; y 5.602.151. El inhibidor de lipasa pancreática, valilactona, y un procedimiento para la preparación del mismo por el cultivo microbiano de la cepa de *Actinomyces* MG 147-CF2, se describen en Kitahara, y col., J. Antibiotics, 40(11):1647-1650 (1987). Los inhibidores de lipasa pancreática, ebelactona A y ebelactona B, y un procedimiento para la prelación de los mismos por el cultivo microbiano de la cepa de *Actinomyces* MG7-G1, se describen en Umezawa y col., J. Antibiotics, 33:1594-1596 (1980). El uso de ebelactonas A y B en la supresión de la formación de monoglicérido se describe en la kokai japonesa 08-143457, publicada el 4 de junio de 1996.

Otros compuestos que están comercializados para la hiperlipidemia, incluyendo hipercolesterolemia y que pretenden ayudar a prevenir o tratar la aterosclerosis incluyen secuestrantes de ácidos biliares, tales como Welchol®, Colestid®, LoCholest® y Questran®; y derivados de ácido fibríco, tales como Atromid®, Lopid® y Tricot®.

La diabetes puede tratarse administrando a un paciente que tenga diabetes (especialmente tipo II), resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico, o similares, o cualquiera de las complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con otros agentes (por ejemplo, insulina) que pueden usarse para tratar la diabetes. Esto incluye las clases de agentes antidiabéticos (y agentes específicos) descritos en este documento.

Puede usarse cualquier inhibidor de la glucógeno fosforilasa como agente secundario en combinación con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de la glucógeno fosforilasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión del glucógeno en glucosa-1-fosfato que está catalizada por la enzima glucógeno fosforilasa. Dicha actividad de inhibición de la glucógeno fosforilasa la determinar fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Med. Chem., 41:2934-2938 (1998)). Es conocida una diversidad de inhibidores de la glucógeno fosforilasa para los especialistas en la técnica, incluyendo los descritos en los documentos WO 96/39384 y WO 96/39385.

Puede usarse cualquier inhibidor de la aldosa reductasa en combinación con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de la aldosa reductasa se refiere a compuestos que inhibe la bioconversión de glucosa en sorbitol, que está catalizada por la enzima aldosa reductasa. La inhibición de la aldosa reductasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Malone, J., "Red Celt Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control", Diabetes, 29:861-864 (1980)). Es conocida una diversidad de inhibidores de la aldosa reductasa para los especialistas en la técnica, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos nº 6.579.879, que incluye 6-(5-cloro-3-metilbenzofuran-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

Puede usarse cualquier inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa en combinación con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de sorbitol en fructosa que está catalizada por la enzima sorbitol deshidrogenasa. Dicha actividad inhibidora de la sorbitol deshidrogenasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Analyt. Biochem., 280:329-331 (2000)). Es conocida una diversidad de inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos nº 5.728.704 y 5.866.578 desvelan compuestos y un procedimiento para tratar o prevenir las complicaciones diabéticas inhibiendo la enzima sorbitol deshidrogenasa.

Puede usarse cualquier inhibidor de glucosidasa en combinación con un compuesto de la presente invención. Un inhibidor de glucosidasa inhibe la hidrólisis enzimática de carbohidratos complejos por glucósido hidrolasas, por ejemplo, amilasa o maltasa, en azúcares simples biodisponibles, por ejemplo, glucosa. La rápida acción metabólica de las glucosidasas, particularmente después de la ingesta de altos niveles de carbohidratos, provoca un estado de hiperglucemia alimentaria que, en sujetos adiposos o diabéticos, conduce a una secreción potenciada de insulina, síntesis aumentada de grasas y una reducción en la degradación de las grasas. Después de dichas hiperglucemias, frecuentemente sucede hipoglucemia, debido a los niveles aumentados de insulina presentes. Además, se sabe que el quimo restante en el estómago promueve la producción de jugo gástrico, que inicia o favorece el desarrollo de gastritis o úlceras duodenales. Por consiguiente, se sabe que los inhibidores de glucosidasa tienen utilidad en acelerar el paso de carbohidratos a través del estómago e inhibir la absorción de glucosa desde el intestino. Además, la conversión de carbohidratos en lípidos del tejido graso y la posterior incorporación de la grasa alimentaria en depósitos de tejido graso se reduce o retarda en consecuencia, con el beneficio concomitante de reducir o prevenir las anomalías perjudiciales resultantes de ello. Dicha actividad de inhibición de la glucosidasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Biochemistry, 8:4214 (1969)). Un inhibidor de glucosidasa generalmente preferido incluye un inhibidor de amilasa. Un inhibidor de amilasa es un inhibidor de glucosidasa que inhibe la degradación enzimática del almidón o glucógeno en maltosa. Dicha actividad de inhibición de la amilasa la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 1:149 (1955)). La inhibición de dicha degradación enzimática es beneficiosa para reducir las cantidades de azúcares biodisponibles, incluyendo glucosa y maltosa, y las afecciones perjudiciales concomitantes resultantes de ello.

Es conocida una diversidad de inhibidores de glucosidasa para los especialistas en la técnica y a continuación se proporcionan ejemplos. Inhibidores preferidos de glucosidasa son aquellos inhibidores que se seleccionan entre grupo compuesto por acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglitato, camiglibosa, tendamistato, trestatina, pradimicina-Q y salbostatina. El inhibidor de glucosidasa, acarbosa, y los diversos derivados de aminoazúcar relacionados con el mismo se describen en las patentes de Estados Unidos nº 4.062.950 y 4.174.439 respectivamente. El inhibidor de glucosidasa, adiposina, se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.254.256. El inhibidor de glucosidasa, voglibosa, 3,4-didesoxi-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol y los diversos pseudo-aminoazúcares N-sustituidos relacionados con el mismo, se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.701.559. El inhibidor de glucosidasa, miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinatriol, y las diversas 3,4,5-trihidroxipiperidinas relacionadas con el mismo, se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.639.436. El inhibidor de glucosidasa, emiglitato, p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]etoxi]-benzoato de etilo, los diversos derivados relacionados con el mismo y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, se describen en la patente de Estados Unidos nº 5.192.772. El inhibidor de glucosidasa, MDL-25637, 2,6-didesoxi-7-O-β-D-glucopirano-sil-2,6-imino-D-glicero-L-glucó-heptitol, los diversos homodisacáridos relacionados con el mismo y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.634.765. El inhibidor de glucosidasa, camiglibosa, 6-desoxi-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]-(α-D-glucopiranosido sesquihidrato) de metilo, los derivados desoxinojirimicina relacionados con el mismo, las diversas sales farmacéuticamente aceptables del mismo y procedimientos sintéticos para la preparación de los mismos, se describen en las patentes de Estados Unidos nº 5.157.116 y 5.504.078. El inhibidor de glucosidasa, salbostatina y los diversos pseudosacáridos relacionados con el

mismo, se describen en la patente de Estados Unidos nº 5.091.524.

Es conocida una diversidad de inhibidores de amilasa para los especialistas en la técnica. El inhibidor de amilasa, tendamistat y los diversos péptidos cíclicos relacionados con el mismo, se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.451.455. El inhibidor de amilasa AI-3688 y los diversos polipéptidos cíclicos relacionados con el mismo se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.623.714. El inhibidor de amilasa, trestatina, que consiste en una mezcla de trestatina A, trestatina B y trestatina C y los diversos aminoazúcares que contienen trehalosa relacionados con el mismo se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.273.765.

Compuestos anti-diabéticos adicionales, que pueden usarse como segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, por ejemplo, los siguientes: biguanidas (por ejemplo, metformina), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas y glinidas), glitazonas, agonistas de PPAR γ no glitazona, agonistas de PPAR β , inhibidores de DPP-IV, inhibidores de PDE5, inhibidores de GSK-3, antagonistas de glucagón, inhibidores de f-1,6-BPasa (Metabasis/Sankyo), análogos de GLP-1 (AC 2993, también conocido como exendina-4), insulina y miméticos de insulina (Merck natural products). Otros ejemplos incluirían inhibidores de PKC- β y descomponedores de AGE.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con agentes anti-obesidad. Puede usarse cualquier agente anti-obesidad como segundo agente en dichas combinaciones y en este documento se proporcionan ejemplos. Dicha actividad anti-obesidad la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la técnica.

Agentes anti-obesidad adecuados incluyen fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, inhibidores de la proteína de secreción de apolipoproteína-B/transferencia microsomal de triglicéridos (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agentes serotoninérgicos, antagonistas del receptor cannabinoide (CB-1) (por ejemplo, rimonabant descrito en la patente de Estados Unidos nº 5.624.941 (SR-141,716A), compuestos de purina, tales como los descritos en la publicación de patente de Estados Unidos nº 2004/0092520; compuestos de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina, tales como los descritos en la solicitud de patente no provisional de Estados Unidos nº 10/763.105; y compuestos bicíclicos de pirazolilo e imidazolilo, tales como los descritos en la solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/518.280, agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor de hormonas estimulador de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agonistas de bombesina, agentes anorécticos (por ejemplo, un agonista de bombesina), antagonistas de neuropéptido-Y, tiroxina, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosteronas o análogos de las mismas, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del receptor de péptido-1 tipo glucagón, factores neurotróficos ciliares (por ejemplo, AxokineTM), proteína humana relacionada con agoutí (AGRP), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor neuromedina U, y similares.

El Rimonabant (SR-141.716A también conocido como el nombre comercial AcompliaTM disponible en Sanofi-Aventis) puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.624.941. Otros antagonistas de CB-1 adecuados incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos nº 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; las publicaciones de patente de Estados Unidos nº US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855, y US2004/0214838; la solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 10/971.599; y las publicaciones de patente PCT nº WO 02/076949, WO 031075660, WO 04/048317, WO 04/013120, y WO 04/012671.

Inhibidores preferidos de la proteína de secreción de apolipoproteína-B/transferencia microsomal de triglicéridos (apo-B/MTP) para su uso como agentes anti-obesidad son inhibidores de MTP selectivos de intestino, tales como dirlotapida descrito en la patente de Estados Unidos nº 6.720.351; 4-(4-(4-((2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-sec-butil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (R103757) descrito en las patentes de Estados Unidos nº 5.521.186 y 5.929.075; e implitapida (BAY 13-9952) descrito en la patente de Estados Unidos nº 6.265.431. Como se usa en este documento, la expresión "selectivo de intestino" significa que el inhibidor de MTP tiene una mayor exposición al tejidos gastrointestinales frente a la exposición sistémica.

Puede usarse cualquier tiromimético como segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención. Dicha actividad tiromimética la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Atherosclerosis, 126: 53-63 (1996)). Es conocida una diversidad de agentes tiromiméticos para los especialistas en la técnica, por ejemplo los descritos en las patentes de Estados Unidos nº 4.766.121; 4.826.876; 4.910.305; 5.061.798; 5.284.971; 5.401.772; 5.654.468; y 5.569.674. Otros agentes antiobesidad incluyen sibutramina que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.929.629 y bromocriptina que puede prepararse como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 3.752.814 y 3.752.888.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con otros agentes antihipertensivos. Puede usarse cualquier agente anti-hipertensivo como segundo agente en dichas combinaciones y se proporcionan ejemplos en este documento. Dicha actividad antihipertensiva la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, mediciones de la presión sanguínea).

5 Ejemplos de productos actualmente comercializados que contienen agentes antihipertensivos incluyen bloqueantes de canales de calcio, tales como Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vascor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc®, y Plendile; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasc®, Vasotec® y Zestril®.

10 Se describen la amlodipina y compuestos de dihidropiridina relacionados en la patente de Estados Unidos nº 4.572.909, como potentes agentes anti-isquémicos y antihipertensivos. La patente de Estados Unidos nº 4.879.303 divulga una sal de bencenosulfonato de amlodipina (también llamada besilato de amlodipina). La amlodipina y el besilato de amlodipina son bloqueantes de canales de calcio potentes y de larga acción. Por tanto, la amlodipina, el besilato de amlodipina, el maleato de amlodipina y otras sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de amlodipina tienen utilidad como agentes antihipertensivos y como agentes anti-isquémicos. El besilato de amlodipina se vende actualmente como Norvasc®.

Bloqueantes de canales de calcio que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: bepridil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.962.238 o la reedición de Estados Unidos nº 30.577; clentiazem, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.567.175; diltiazem, fendilina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.262.977; gallopamil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.261.859; mibefradil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.808.605; prenilamina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.152.173; semotiadil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.786.635; terodilina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.371.014; verapamil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.261.859; aranipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.572.909; barnidipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.220.649; benidipina, que puede prepararse como se describe en la publicación de solicitud de patente europea nº 106.275; cilnidipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.672.068; efonidipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.885.284; elgodipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.952.592; felodipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.264.611; isradipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.466.972; lacidipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.801.599; lercanidipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.705.797; manidipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.892.875; nicardipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.985.758; nifedipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.485.847; nilvadipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.338.322; nimodipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.799.934; nisoldipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.154.839; nitrendipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.799.934; cinnarizina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 2.882.271; flunarizina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.773.939; lidoflazina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.267.104; lomerizina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.663.325; benciclano, que puede prepararse como se describe en la patente húngara nº 151.865; etafenona, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 1.265.758; y perhexilina, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 1.025.578.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE) que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: alacepril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.248.883; benazepril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.410.520; captopril, que puede prepararse como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 4.046.889 y 4.105.776; ceronapril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.462.790; delapril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.385.051; enalapril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.374.829; fosinopril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.337.201; imadapril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.508.727; lisinopril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.555.502; moveltopril, que puede prepararse como se describe en la patente belga nº 893.553; perindopril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.508.729; quinapril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.344.949; ramipril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.587.258; espirapril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.470.972; temocapril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.699.905; y trandolapril, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.933.361.

Antagonistas del receptor de angiotensina-II (antagonistas A-II) que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: candesartán, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.196.444; eprosartán, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.185.351; irbesartán, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.270.317; losartán, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.138.069; y valsartán, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.399.578.

Bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (beta- o β -bloqueantes) que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: acebutolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.857.952; alprenolol, que puede prepararse como se describe en la solicitud de patente de Países Bajos nº 6.605.692; amosulalol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.217.305; arotinolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.932.400; atenolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.663.607 o 3.836.671; befunolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.853.923; betaxolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.252.984; bevantolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.857.981; bisoprolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.171.370; bopindolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.340.541; bucumolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.663.570; bufetolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.723.476; bufuralol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.929.836; bunitrolol, que puede prepararse como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 3.940.489 y 3.961.071; buprandolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.309.406; clorhidrato de butiridina, que puede prepararse como se describe en la patente francesa nº 1.390.056; butofilolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.252.825; carazolol, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 2.240.599; carteolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.910.924; carvedilol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.503.067; celiprolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.034.009; cetamolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.059.622; cloranolol, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 2.213.044; dilevalol, que puede prepararse como se describe en Clifton y col., J. Med. Chem., 25:670 (1982); epanolol, que puede prepararse como se describe en la solicitud de publicación de patente europea nº 41.491; indenolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.045.482; labetalol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.012.444; levobunolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.463.176; mepindolol, que puede prepararse como se describe en Seeman y col., Heir. Chim. Acta, 54:241 (1971); metipranolol, que puede prepararse como se describe en la solicitud de patente checoslovaca nº 128.471; metoprolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.873.600; moprolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.501.769; nadolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.935.267; nadoxolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.819.702; nebivalol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.654.362; nipradilol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.394.382; oxprenolol, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 1.077.603; perbutolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.551.493; pindolol, que puede prepararse como se describe en las patentes suizas nº 469.002 y 472.404; practolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.408.387; pronetalol, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 909.357; propranolol, que puede prepararse como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 3.337.628 y 3.520.919; sotalol, que puede prepararse como se describe en Uloth y col., J. Med. Chem., 9:88 (1966); sufmalol, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 2.728.641; talindolol, que puede prepararse como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 3.935.259 y 4.038.313; tertatolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.960.891; tilisolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.655.663; toliprolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.432.545; y xibenolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.018.824.

Bloqueantes del receptor alfa-adrenérgico (alfa- o α -bloqueantes) que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: amosulalol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.217.307; arotinolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.932.400; dapiprazolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.252.721; doxazosina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.188.390; fenspirida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.399.192; indoramina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.527.761; labetalol; naftopidil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.997.666; nicergolina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.228.943; prazosina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.511.836; tamsulosina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.703.063; tolazolol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 2.161.938; trimazosina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.669.968; y yohimbina, que puede aislarse de fuentes naturales de acuerdo con procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica.

El término "vasodilatador", cuando se usa en este documento, se entiende que incluye vasodilatadores cerebrales, vasodilatadores coronarios y vasodilatadores periféricos. Vasodilatadores cerebrales dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: benciclano; cinnarizina; citicolina, que puede aislarse de fuentes naturales como se describe en Kennedy y col., J. Am. Chem. Soc., 77:250 (1955) o sintetizarse como se describe en Kennedy, J. Biol. Chem., 1956, 222,185; ciclandelato, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.663.597; ciclonicato, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 1.910.481; dicloroacetato de diisopropilamina, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 862.248; eburnamonina, que puede prepararse como se describe en Hermann y col., J. Am. Chem. Soc., 101:1540 (1979); fasudil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.678.783; fenoxedil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.818.021; flunarizina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.773.939; ibudilast, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.850.941; ifenprodil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.509.164; lomerizina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.663.325; nafronil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.334.096; nicametato, que puede prepararse como se describe en Blicke y col., J. Am. Chem. Soc., 64:1722 (1942); nicergolina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; nimodipina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.799.934; papaverina, que puede prepararse como se revisa en Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 17:371 (1954); pentifilina, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 860.217; tinofedrina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.563.997; vincamina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.770.724; vinpocetina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.035.750; y viquidil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 2.500.444.

Vasodilatadores coronarios dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: amotrifeno, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.010.965; bendazol, que puede prepararse como se describe en J. Chem. Soc. 1958, 2426; hemisuccinato de benfurodil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.355.463; benziodarona, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.012.042; cloracizina, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 740.932; cromonar, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.282.938; clobenfuril, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 1.160.925; clonitrato, que puede prepararse a partir de propanodiol de acuerdo con procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica, por ejemplo, véase Annalen, 1870, 155, 165; cloricromeno, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.452.811; dilazep, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.532.685; dipiridamol, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 807.826; droprenilamina, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 2.521.113; efloxato, que puede prepararse como se describe en las patentes británicas nº 803.372 y 824.547; tetranitrato de eritritol, que puede prepararse por nitración de eritritol de acuerdo con procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica; etafenona, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 1.265.758; fendilina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.262.977; floredil, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 2.020.464; ganglefeno, que puede prepararse como se describe en la patente de la U.R.S.S. nº 115.905; hexestrol, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 2.357.985; hexobendina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.267.103; tosilato de itramina, que puede prepararse como se describe en la patente sueca nº 168.308; kelina, que puede prepararse como se describe en Baxter y col., Journal of the Chemical Society, 1949, S 30; lidoflazina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.267.104; hexanitrato de manitol, que puede prepararse por la nitración de manitol de acuerdo con procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica; medibazina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.119.826; nitroglicerina; tetranitrato de pentaeritritol, que puede prepararse por la nitración de pentaeritritol de acuerdo con procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica; pentrinitrol, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 638.422-3; perhexilina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; pimefilina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.350.400; prenilamina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.152.173; nitrato de propatilo, que puede prepararse como se describe en la patente francesa nº 1.103.113; trapidil, que puede prepararse como se describe en la patente de Alemania Oriental nº 55.956; tricromil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 2.769.015; trimetazidina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.262.852; fosfato de trolnitrato, que puede prepararse por nitración de trietanolamina seguido de precipitación con ácido fosfórico de acuerdo con procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica; visnadina, que puede prepararse como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 2.816.118 y 2.980.699.

Vasodilatadores periféricos dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: nicotinato de aluminio, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 2.970.082; bametán, que puede prepararse como se describe en Corrigan y col., J. Am. Chem. Soc., 67:1894 (1945); benciclano, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; betahistina, que puede prepararse como se describe en Walter y col., J. Am. Chem. Soc., 63:2771 (1941); bradiquinina, que puede prepararse como se describe en Hamburg y col., Arch. Biochem. Biophys., 76:252 (1958); brovincamina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.146.643; bufeniode, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº

3.542.870; buflomedil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.895.030; butalamina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.338.899; cetiedil, que puede prepararse como se describe en la patente francesa nº 1.460.571; ciclónico, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 1.910.481; cinepazida, que puede prepararse como se describe en la patente belga nº 730.345; cinnarizina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; ciclandelato, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; dicloroacetato de diisopropilamina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; eledoisina, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 984.810; fenoxedil, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; flunarizina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; hepronico, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.384.642; ifenprodil, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; iloprost, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.692.464; niacinato de inositol, que puede prepararse como se describe en Badgett y col., J. Am. Chem. Soc., 69: 2907 (1947); isoxsuprina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.056.836; calidina, que puede prepararse como se describe en Biochem. Biophys. Res. Commun., 6:210 (1961); caliceína, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 1.102.973; moxisilita, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 905.738; nafronil, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; nicametato, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; nicergolina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; nicofuranosa, que puede prepararse como se describe en la patente suiza nº 366.523; nilidrina, que puede prepararse como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 2.661.372 y 2.661.373; pentifilina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; pentoxifilina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.422.107; piribedil, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.299.067; prostaglandina E₁, que puede prepararse por cualquiera de los procedimientos referenciados en el Merck Index, 12ª Edición, Budaveri, Ed., Nueva Jersey, p. 1353 (1996); suloctidil, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 2.334.404; tolazolina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 2.161.938; y niacinato de xantinol, que puede prepararse como se describe en la patente alemana nº 1.102.750.

Se entiende que el término "diurético", dentro del alcance de la presente invención, incluye derivados diuréticos de benzotiadiazina, organomercuriales diuréticos, purinas diuréticas, esteroides diuréticos, derivados diuréticos de sulfonamida, uracilos diuréticos y otros diuréticos tales como amanozina, que puede prepararse como se describe en la patente austriaca nº 168.063; amilorida, que puede prepararse como se describe en la patente belga nº 639.386; arbutina, que puede prepararse como se describe en Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303; clorazaniol, que puede prepararse como se describe en la patente austriaca nº 168.063; ácido etacrínico, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.255.241; etozolina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.072.653; hidracarbazina, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 856.409; isosorbida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.160.641; manitol; metochalcona, que puede prepararse como se describe en Freudenberg y col., Ber., 90:957 (1957); muzolimina, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.018.890; perhexilina, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente; ticrinafeno, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.758.506; triamtereno que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.051.230; y urea.

Derivados diuréticos de benzotiadiazina dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: altiazida, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 902.658; bendroflumetiazida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.265.573; benzotiazida, McManus y col., 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, septiembre 1959), Abstract of papers, pág. 13-O; bencilhidroclorotiazida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.108.097; butiazida, que puede prepararse como se describe en las patentes británicas nº 861.367 y 885.078; clorotiazida, que puede prepararse como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 2.809.194 y 2.937.169; clortalidona, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.055.904; ciclopentiazida, que puede prepararse como se describe en la patente belga nº 587.225; ciclotiazida, que puede prepararse como se describe en Whitehead y col., J. Org. Chem., 26:2814 (1961); epitiazida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.009.911; etiazida, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 861.367; fenquizona, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.870.720; indapamida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.565.911; hidroclorotiazida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.164.588; hidroflumetiazida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.254.076; meticlozida, que puede prepararse como se describe en Close y col., J. Am. Chem. Soc., 82:1132 (1960); meticrano, que puede prepararse como se describe en las patentes francesas nº M2790 y 1.365.504; metolazona, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.360.518; paraflutizida, que puede prepararse como se describe en la patente belga nº 620.829; poltiazida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.009.911; quinetazona, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 2.976.289; teclotiazida, que puede prepararse como se describe en Close y col., J. Am. Chem. Soc., 82:1132 (1960); y triclormetiazida, que puede prepararse como se describe en deStevens y col., Experientia, 16:113 (1960).

Derivados diuréticos de sulfonamida dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: acetazolamida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 2.980.679; ambusida, que

5 puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.188.329; azosemida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.665.002; bumetanida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.634.583; butazolamida, que puede prepararse como se describe en patente británica nº 769.757; cloramfenamida, que puede prepararse como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 2.809.194, 2.965.655 y 2.965.656; clofenamida, que puede prepararse como se describe en Olivier, Rec. Trav. Chim., 37:307 (1918); clopamida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.459.756; clorexolona, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.183.243; disulfamida, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 851.287; etoxolamida, que puede prepararse como se describe en la patente británica nº 795.174; furosemida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.058.882; mefrusida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.356.692; metazolamida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 2.783.241; piretanida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.010.273; torasemida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.018.929; tripamida, que puede prepararse como se describe en la patente japonesa nº 73 05.585; y xipamida, que puede prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.567.777.

20 La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una baja masa ósea y el deterioro del tejido óseo, con un aumento consecuente en la fragilidad de los huesos y la susceptibilidad a fractura, en los Estados Unidos, la afección afecta a más de 25 millones de personas y causa más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluyendo 500.000 fracturas de columna, 250.000 de cadera y 240.000 de muñeca anualmente. Las fracturas de cadena son la consecuencia más grave de la osteoporosis, muriendo un 5-20% de pacientes cada año, y quedando incapacitados más del 50% de los supervivientes. Los ancianos están en mayor riesgo de osteoporosis, y se predice que el problema, por lo tanto, aumentará significativamente con el envejecimiento de la población. Se estima que la incidencia de fracturas en el mundo aumentará tres veces en los próximos 60 años, y un estudio ha estimado que habrá 4,5 millones de fracturas de cadena en el mundo en 2050. Las mujeres están en mayor riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una aguda aceleración de pérdida ósea durante los cinco años después de la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen el tabaquismo, el abuso de alcohol, un estilo de vida sedentario y baja ingesta de calcio.

30 Los especialistas en la técnica reconocerán que pueden usarse agentes anti-resorción (por ejemplo progestinas, polifosfonatos, bisfosfonato(s), agonistas/antagonistas de estrógeno, estrógeno, combinaciones de estrógeno/progestina, Premarin®, estrona, estriol o 17α - o 17β -etinil estradiol) junto con los compuestos de la presente invención.

35 Progestinas ejemplares están disponibles de fuentes comerciales e incluyen: acetofénido de algestona, altrenogest, acetato de amadinona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, cingestol, acetato de clogestona, acetato de clomegestona, acetato de delmadinona, desogestrel, dimetisterona, didrogestrona, etinerona, diacetato de etinodiol, etonogestrel, acetato de flurogestona, gestaclona, gestodeno, caproato de gestonorona, gestrinona, haloprogestrona, caproato de hidroxiprogestrona, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de melengestrol, diacetato de metinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestomet, norgestrel, fenpropionato de oxogestona, progesterona, acetato de quingestanol, quingestrona, y tigestol. Progestinas preferidas son medroxiprogesterona, noretindrona y noretinodrel.

40 Polifosfonatos ejemplares inhibidores de la resorción ósea incluyen polifosfenatos del tipo descrito en la patente de Estados Unidos 3.683.080. Polifosfonatos preferidos son difosfonatos geminales (también mencionados como bis-fosfonatos). El tiludronato disódico es un polifosfonato especialmente preferido. El ácido ibandrónico es un polifosfonato especialmente preferido. El alendronato y el resindronato son polifosfonatos especialmente preferidos. El ácido zoledrónico es un polifosfonato especialmente preferido. Otros polifosfonatos preferidos son ácido 6-amino-1-hidroxi-hexilideno-bisfosfónico y ácido 1-hidroxi-3(metilpentilamino)-propilideno-bisfosfónico. Los polifosfonatos pueden administrarse en forma del ácido, o de una sal soluble de metal alcalino o metal alcalino-térreo. Asimismo se incluyen ésteres hidrolizables de los polifosfonatos. Ejemplos específicos incluyen ácido etano-1-hidroxi 1,1-difosfónico, ácido metano difosfónico, ácido pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido metano dicloro difosfónico, ácido metano hidroxil difosfónico, ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico, ácido etano-2-amino-1,1-difosfónico, ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-N,N-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-3,3-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido fenil amino metano difosfónico, ácido N,N-dimetilamino metano difosfónico, ácido N-(2-hidroxiethyl) amino metano difosfónico, ácido butano-4-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido pentano-5-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido hexano-6-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico y ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 En particular, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con un agonista/antagonista de estrógenos de mamífero. Puede usarse cualquier agonista/antagonista de estrógenos en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión agonista/antagonista de estrógenos se refiere a compuestos que se unen con el receptor de estrógenos, inhiben la renovación ósea y/o evitan la pérdida ósea. En particular, los agonistas de estrógenos se definen en este documento como compuestos químicos capaces de unirse a sitios del receptor de estrógenos en tejido de mamífero, e imitar las acciones del estrógeno en uno o más tejidos. Los antagonistas de estrógenos se definen en este documento como compuestos químicos capaces de unirse a sitios del receptor de estrógenos en tejido de mamífero, y bloquear las acciones del estrógeno en uno o más tejidos. Dichas actividades las

determinan fácilmente los especialistas en la técnica de ensayos convencionales incluyendo ensayos de unión al receptor de estrógenos, procedimientos convencionales histomorfométricos y densitométricos óseos (Eriksen, E.F. y col., Bone Histomorfometry, Raven Press, Nueva York, pág. 1-74 (1994); Grier, S.J. y col., "The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals", Inv. Radiol., 31(1): 50-62 (1996); Wahner, H.W. y col., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice, Martin Dunitz Ltd., Londres, pág. 1-296 (1994)). Se describe y referencia a continuación una diversidad de estos compuestos. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el ácido 3-(4-(1,2-difenil-but-1-enil)-fenil)-acrílico, que se describe en Willson y col., Endocrinology, 138:3901-3911 (1997). Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el tamoxifeno: (etanamina, 2-(4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetilo, (Z)-2-,2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1)) y compuestos relacionados que se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.536.516. Otro compuesto relacionado es el 4-hidroxi tamoxifeno, que se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.623.660. Un agonista/antagonista de estrógenos preferido es el raloxifeno: (metanona, ((4-(2-(1-piperidinil)etoxi)fenil)clorhidrato de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-ilo)) que se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.418.068. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el toremifeno: (etanamina, 2-(4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetilo, (Z)-,2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1)) que se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.996.225. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el centcromano: 1-(2-((4-(metoxi-2,2,dimetil-3-fenil-croman-4-il)-fenoxi)-etil)-pirrolidina, que se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.822.287. También se prefiere el levormeloxifeno.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el idoxifeno: (E)-1-(2-(4-(1-(4-yodofenil)-2-fenil-but-1-enil)-fenoxi)-etil)-pirrolidinona, que se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.839.155. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-benzo[b]tiofen-6-ol que se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.488.058. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es 6-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil)-naftalen-2-ol, que se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.484.795. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es (4-(2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi)-fenil)-(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona que se describe, junto con procedimientos de preparación, en la publicación PCT nº WO 95/10513. Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos incluyen los compuestos TSE-424 (Wyeth-Ayerst Laboratories) y arazoxifeno.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos incluyen compuestos descritos en la patente de Estados Unidos nº 5.552.412. Compuestos especialmente preferidos descritos en la misma son: cis-6-(4-fluorofenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; (-)-cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol (también conocido como lasofoxifeno); cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; cis-1-(6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; cis-6-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; y 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.133.814, que divulga derivados de 2-fenil-3-aroil-benzotiofeno y 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno-1-óxido.

Otros agentes anti-osteoporosis, que pueden usarse como segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen, por ejemplo, los siguientes: hormona paratiroide (PTH) (un agente anabólico óseo); secretagogos de la hormona paratiroide (PTH) (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos nº 6.132.774), particularmente antagonistas del receptor de calcio; calcitonina; vitamina D y análogos de vitamina D.

Puede usarse cualquier modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) en combinación con un compuesto de la presente invención. Un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) es un compuesto que tiene actividad androgénica y que ejerce efectos selectivos de tejido. Los compuestos SARM pueden funcionar como agonistas, agonistas parciales, antagonistas parciales o antagonistas del receptor de andrógenos. Ejemplos de SARM adecuados incluyen compuestos tales como acetato de ciproterona, clormadinona, flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, espironolactona, derivados de 4-(trifluorometil)-2(1H)-pirrolidino [3,2-g] quinolina, derivados de 1,2-dihidropiridino [5,6-g]quinolina y derivados de piperidino[3,2-g]quinolinona.

La ciproterona, también conocida como (1*b*,2*b*)-6-cloro-1,2-dihidro-17-hidroxi-3'H-ciclopropa[1,2]pregna-1,4,6-trieno-3,20-diona se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.234.093. La clormadinona, también conocida como 17-(acetiloxi)-6-cloropregna-4-,6-dieno-3,20-diona, en su forma acetato, actúa como un anti-andrógeno y se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.485.852. La nilutamida, también conocida como 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-imidazolidinadiona y por el nombre comercial Nilandron® se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.097.578. La flutamida, también conocida como 2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida y el nombre comercial Eulexin® se describe en la patente de Estados Unidos 3.847.988. La bicalutamida, también conocida como 4'-ciano-a',a'-trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida y el nombre comercial Casodex®

se describe en el documento EP-100172. Los enantiómeros de biclutamida se analizan por Tucker y col., J. Med. Chem., 31: 885-887 (1988). La hidroxiflutamida, un antagonista conocido del receptor de andrógenos en la mayoría de los tejidos, se ha sugerido que funciona como un SARM por los efectos sobre la producción de IL-6 por los osteoblastos como se describe en Hofbauer y col., J. Bone Miner. Res., 14:1330-1337 (1999). Se han descrito SARM adicionales en la patente de Estados Unidos nº 6.017.924; los documentos WO 01/16108, WO 01/16133, WO 01/16139, WO 02/00617, WO 02/16310, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos nº US 2002/0099096, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos nº US 2003/0022868, los documentos WO 03/011302 y WO 03/011824.

Cualquier compuesto que tenga actividad como modulador de LXR puede servir como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. La expresión modulador de LXR se refiere a compuestos que modulan el receptor X hepático (LXR), que se han identificado como reguladores del metabolismo del colesterol celular y en el cuerpo entero. Dicha actividad de modulación de LXR la determinan fácilmente los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, la patente de Estados Unidos nº 6.140.343). Será conocida una diversidad de moduladores de LXR para los especialistas en la técnica, por ejemplo, los descritos en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos nº 2003/01814206, 2005/0080111, y 2005/0245515.

Todas las patentes y solicitudes de patente referenciadas anteriormente se incorporan a la presente por referencia en este documento.

Las combinaciones pueden co-formularse o envasarse en forma de kits para proporcionar dosificaciones apropiadas para co-administración.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o como determinen de otro modo los especialistas en la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención pero, por supuesto, no deben entenderse de ningún modo como limitantes de su alcance.

Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento:

ee = exceso enantiomérico
 DMF = dimetilformamida
 EtOAc = acetato de etilo
 LDA = diisopropilamida de litio
 Base de Hünig = DIEA = iPr_2NEt = N,N-diisopropiletilamina
 Me = metilo
 Et = etilo
 n-Bu = n-butilo
 Bn = bencilo
 iPr = isopropilo
 Alilo = 1-propenilo
 TR = tiempo de retención
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 TLC = cromatografía de capa fina
 TMS = trimetilsililo
t-Bu = *terc*-butilo
 MeI = yoduro de metilo
 (BOC)₂O = dicarbonato de di-*terc*-butilo
 Ac₂O = anhídrido acético
 TEA = NEt₃ = Et₃N = trietilamina
n-BuLi = *n*-butillitio
 ta = temperatura ambiente
 CL = cromatografía líquida
 Ph = fenilo
 EtOH = etanol
 BuOH = butan-1-ol
 DCE = dicloroetano
 DMSO = dimetilsulfóxido
 MS = tamices moleculares
 EM(EN) = Espectrometría de Masas Electro Nebulización
 sat. = saturado
 AcOH = Ácido acético
 MeOH = metanol
 Et₂O = éter dietílico

	Ac = acetilo
	h = horas
	EDCI = dicarbonil diimida soluble en agua, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	HOBT = 1-hidroxi-benzotriazol
5	TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio
	TBAF·3H ₂ O = fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato
	DMA = dimetilacetamida
	DME = 1,2-dimetoxietano
	HRMS = espectrometría de masas de alta resolución
10	TBME = MTBE = metil <i>terc</i> -butil éter (es decir, 2-metoxi-2-metil-propano)
	PyBroP = hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio
	PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
	DEA = dietilamina
	IPA = isopropilamina
15	TMSCl = cloruro de trimetilsililo
	EM = espectro de masas
	RMN = resonancia nuclear magnética
	TMSI = yoduro de trimetilsililo
	TMS = trimetilsililo
20	PPA = ácido polifosfórico
	LDA = diisopropilamina de litio
	UV = ultravioleta
	DCM = diclorometano
	DMAC = N,N-dimetilacetamida
25	DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre
	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
	SFC = cromatografía de fluidos supercríticos
	TBAB = bromuro de tetrabutilamonio
	ACN = acetonitrilo
30	IIDQ = resina de poliestireno
	TosMIC = isocianuro de tosilmetil
	BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Pd ₂ (dba) ₃ = tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
	Pd(PPh ₃) ₄ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
35	[Ir(COD)Cl] ₂ = dímero de iridio de cloro-1,5-ciclooctadieno (I)
	Ar = argón
	TBAB = bromuro de tetrabutilamonio
	9-BBN = 9-borabicyclo[3,3,1]nonano
	DEAD = azodicarboxilato de dietilo
40	DPPA = difenil fosforil azida
	NBS = N-bromosuccinimida
	DMAP = 4-di(metilamino)piridina
	LAH = hidruro de litio y aluminio
	NMP = 1-metil-2-pirrolidona
45	NMM = 1-metil-2-morfolina
	Superhidruro = trietilborohidruro de litio
	DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio
	Peryodinano de Dess-Martin = 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona
	Reactivo de Lawesson = 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano
50	Reactivo de Jones[O] = CrO ₃ /H ₂ SO ₄ /H ₂ O/acetona
	PCy ₃ = triciclohexilfosfina
	Tf ₂ O = anhídrido triflico = anhídrido trifluorometanosulfónico
	Bu ₄ NBr = bromuro de tetrabutilamonio
	TBDMSCl = <i>terc</i> -butilclorodimetilsilano
55	TFFH = hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio
	R, R-MnCl (Salen) = cloruro de (1R, 2R)-(-)-[1,2-ciclohexanodiamino-N,N'-bis(3,5-di- <i>t</i> -butilsalicilideno)]manganeso (III)
	LiOTf = trifluorometanosulfonato de litio
	Tf = trifluorometanosulfonato
60	EtAlCl ₂ = dicloruro de etilaluminio
	ZnEt ₂ = dietil cinc
	TsOH = ácido 4-metilbencenosulfónico
	Ts = 4-metilbencenosulfonato
	n-Bu ₂ SnO ₂ = óxido de dibutilestaño (IV)
65	Boc = t-Boc = t-butoxicarbonilo
	Pd(OH) ₂ /C = hidróxido de paladio (II) sobre carbono

Pd/C = paladio sobre carbono

Fmoc = 3, 9- fluorenilmetoxycarbonilo

alilMgBr = bromuro de 1-propenilmagnesio

Diglima = dimetil éter de dietilenglicol = 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano

5 L-prolina = ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico

SCX = columna de extracción de limpieza

PCC = Clorocromato de Piridinio

PyBrOP = Hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio

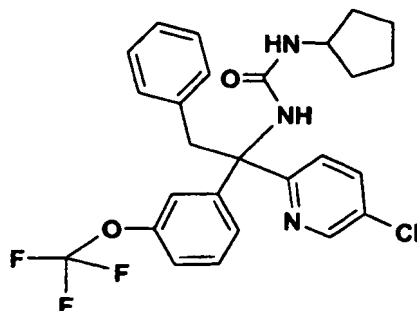
(DHDQ)₂PHAL = Diéter de hidroquinidina 1,4-ftalazindiilo

10 Los compuestos ilustrados específicamente de Fórmula la e Ib se enumeran junto con su estructura, nombre, tiempo de retención de HPLC, masa molecular y el procedimiento empleado para hacer dichos ejemplos, en el procedimiento del texto y en las tablas expuestas más adelante. La configuración absoluta de ejemplos quirales se asignó por comparación de RMN de las sulfonamidas diastereoméricas intermedias, pero no se confirmó por asignación cristalográfica. Se obtuvieron aminas intermedias enantioméricamente puras por separación de las mezclas racémicas usando SFC o por la síntesis quiral descrita en los Procedimientos 4, 5 y 6.

A menos que se indique otra cosa, las técnicas de cromatografía usadas para determinar los tiempos de retención de los compuestos son como se indican a continuación: **CLEM** = columna YMC S5 ODS, 4,6 X 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm. **CLEM*** = columna YMC S5 ODS, 4,6 X 50 mm eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 2 minutos que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm. **CL** = columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos que contenía ácido fosfórico 0,2%, 4 ml/min, supervisando a 220 nm.

Las masas moleculares de los compuestos enumerados en las tablas expuestas a continuación se determinaron por EM (ES) por la fórmula m/z.

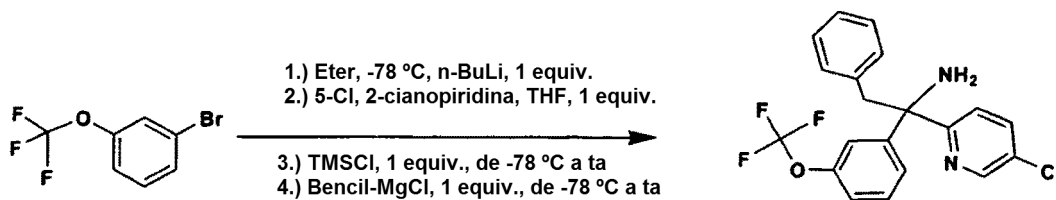
Ejemplo de referencia 1



25

1-(1-(5-cloropiridin-2-il)-2-fenil-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-ciclopentilurea

Procedimiento 1



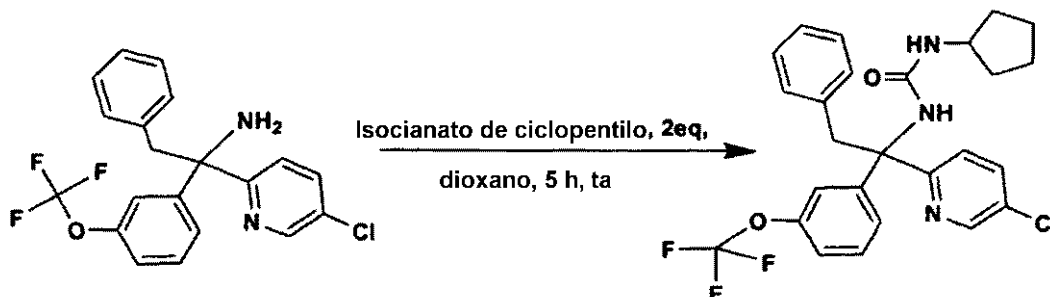
30 Un matraz seco con forma de pera de 250 ml se equipó con una barra de agitación y se ajustó a un adaptador conectado a la línea de vacío. El matraz se secó con una pistola de calor al vacío, se enfrió y después se purgó varias veces con nitrógeno. En una corriente de nitrógeno, se añadió 3-(trifluorometoxi)bromobenceno (5,2 g, 21,5 mmoles) al matraz y se disolvió en éter anhidro (120 ml). Después, el matraz se equipó con un septo, que se conectó a la línea de nitrógeno mediante una aguja calibre 16 de PrecisionGlide® de 1,5" (38,1 mm). La solución en agitación se enfrió a -78 °C durante 10 min y se añadió gota a gota n-Buli (1,6 M en hexanos, 13,5 ml, 25,5 mmoles). Después de 15 minutos, se

35 añadió una solución de 2-cianopiridina (2,99 g, 21,5 mmoles) en THF anhidro (20 ml) de desde una jeringa. La reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C y se añadió trimetilclorosilano (2,73 ml, 21,5 mmoles). El recipiente de reacción se retiró del baño de acetona/hielo seco y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min, el recipiente de reacción se enfrió a -78 °C, se añadió cloruro de bencilmagnesio (2,0 M en THF, 10,75 ml, 21,5 mmoles) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con H₂O (50 ml). El producto

40 en bruto se vertió en 200 ml de acetato de etilo en un embudo de separación de 1000 ml. La solución de color pardo

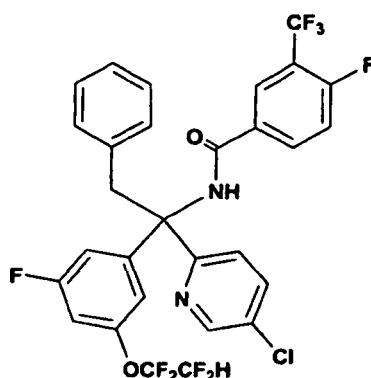
claro se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 100 ml) y después con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre una ISCO de gel de sílice con hexanos al 100-90% en acetato de etilo para producir 3,63 g de 1-(5-cloropiridin-2-il)-2-fenil-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (rendimiento del 43%). CL-EM (metanol) $[M+1] = 393$, RMN^1H (CDCl_3) δ 1,85 (s ancho, 2H), δ 3,49 (d, $J = 13,20$, 1H), δ 3,87(d, $J = 13,20$, 1 H), δ 6,78-6,80 (d, 2 H), δ 7,08 (d, 1 H) δ 7,12-7,42 (m, 7 H), δ 7,58-7,56 (dd, 1 H), δ 8,55 (d, 1 H).

Procedimiento 2



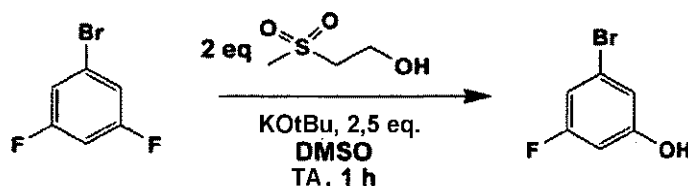
Un vial de centelleo de 20 ml se equipó con un tampón de goma y una barra de agitación y se purgó con nitrógeno. En una corriente de nitrógeno, se añadió 1-(5-cloropiridin-2-il)-2-fenil-1-(3-(trifluorometoxi)fenil) etanamina (300 mg, 0,763 mmoles) y se disolvió en 3 ml de dioxano anhidro. Se añadió con agitación isocianato de ciclopentilo (170 mg, 1,53 mmoles, 2 equiv.). Después de 5 horas, el producto en bruto se concentró al vacío para producir un polvo fino de color amarillo claro. El producto se suspendió en acetato de etilo al 5% en hexanos, se agitó durante 20 minutos y se filtró con un embudo sinterizado de porosidad media para dar un producto sólido, puro e incoloro (218 mg, rendimiento de 57%). Se recuperó más producto por HPLC prep. del filtrado, (32 mg, 6,8% en forma una de sal TFA). Rendimiento de recuperación total del 63,8%: CL-EM ($[M+1] = 504$); RMN^1H (CDCl_3) δ 1,26 (ddd $J = 12,77$, $J = 6,72$, $J = 6,05$, 1 H), δ 1,40 (ddd $J = 12,77$, $J = 6,72$, $J = 6,05$, 1 H), δ 1,54 (m, 2 H), δ 1,63 (m, 2 H), δ 1,83 (ddd $J = 12,77$, $J = 6,72$, $J = 6,05$, 1 H) δ 1,99 (ddd $J = 12,77$, $J = 6,72$, $J = 6,05$, 1 H), δ 3,52 (d, $J = 12,77$, 1 H), δ 3,88 (ancho t, $J = 6,05$, 1 H), δ 4,36 (d): para las sales de TFA, este pico está ausente o es un singlete ancho menor a δ 4,6), δ 4,44 (d, $J = 12,77$, 1 H), δ 6,59 (s, 1 H), δ 6,61 (2H), δ 7,05-7,13(m, 6H), δ 7,32-7,36 (t, 1 H), δ 7,40-7,41 (d, 1 H), δ 7,60-7,62 (dd, 1 H), δ 8,23 (d, 1 H); RMN^{13}C (CDCl_3) δ 23,6, 33,2, 33,7, 42,7, 52,2, 63,4, 119,2, 119,5, 123,6, 124,8, 126,5, 127,7, 129,7, 130,3, 130,6, 135,9, 136,8, 145,4, 148,4, 149,4, 156,1, 159,5. Se resolvió 1-(1-(5-cloropiridin-2-il)-2-fenil-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-ciclopentilurea (210 mg) racémica por HPLC prep. quiral usando Berger SFC (OJ 250 x 4,6 mm 10 micrómetros, MeOH al 5%, 35C) para dar el enantiómero puro 1 (85 mg, 40%) y enantiómero 2 (86 mg, 41%).

Ejemplo 1

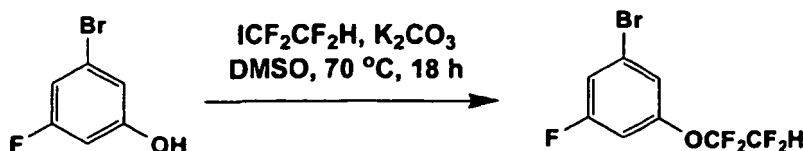


N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamid

Procedimiento 3

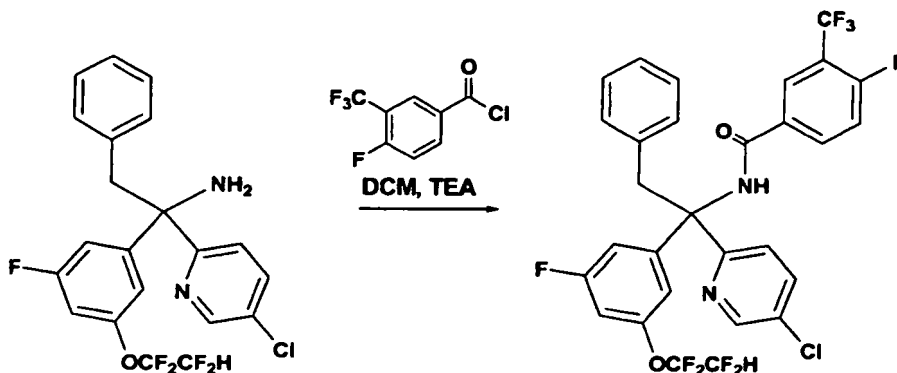


Una solución de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (20,0 g, 104 mmol) se enfrió en un baño de agua y se añadió 2-(metilsulfonyl)etanol (26,0 g, 207 mmol) en DMSO (100 ml). Se añadió en porciones KOtBu (29,0 g, 260 mmol) a esta mezcla de reacción. La mezcla de reacción se volvió oscura. Después de que se completara la adición, el baño de agua se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 1 usando HCl 1 N y la reacción se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso 1 N (2 x 200 ml). La fase de NaOH se acidificó a pH 1 y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El volumen del disolvente de filtrado NO se concentró a sequedad completa debido a la volatilidad de 3-bromo-5-fluorofenol y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 6,81 ppm, 1 H, dt, J = 8,35 Hz y 1,98 Hz; 6,78 ppm, 1 H, m; 6,50 ppm, 1 H, dt, J = 9,67 Hz y 2,20 Hz.



A una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (en bruto, 104 mmol) y yodo-1,1,2,2,-tetrafluoroetano (28,4 g, 125 mmol) en DMSO (80 ml) se le añadió K₂CO₃ (57,0 g, 420 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un matraz de vidrio, de fondo redondo, de paredes gruesas a presión y se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases de éter combinadas se lavaron con NaOH 1 N (2 x 200 ml), agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en éter (150 ml) y se filtró a través de un lecho de alúmina básica activada. El filtrado se concentró para dar 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzeno en forma de un aceite de color amarillo pálido (27,2 g, 88% en dos etapas) que se usó sin purificación adicional. CLEM: 1,91 min, [M+1] pico no ionizable (gradiente 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 3,76 min (gradiente 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%) Pureza 100%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 7,19 ppm, 2H, m; 6,92 ppm, 1H, d, J = 8,35 Hz; 5,88 ppm, 1H, tt; J = 52,95 Hz y J = 2,64 Hz.

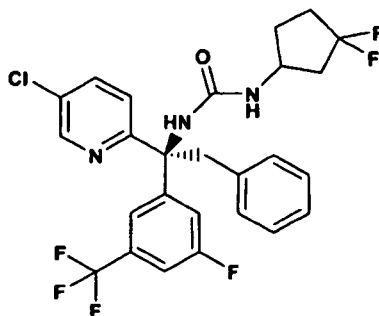
Procedimiento 4



Se añadió 1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina (57 mg, 0,13 mmol) en DCM (1 ml) benzoilcloruro de 4-fluoro-3-trifluorometilo y TEA (50 µl, 0,36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (1 x 15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Ballistic, YMC ODS S5, 28 x 100 mm, MeOH al 40-100% (90% en agua, TFA al 0,1%) usando un gradiente durante 10 min con caudal 40 ml/min y detección UV a 220 nm. El producto se eluyó a un tiempo de retención de 11,6 min y se aisló en forma de un sólido de color blanco (36 mg, rendimiento del 49%). CLEM: 2,21 min [M+1] 633,3 (gradiente 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 4,29 min (gradiente 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%). Pureza 100%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 9,03

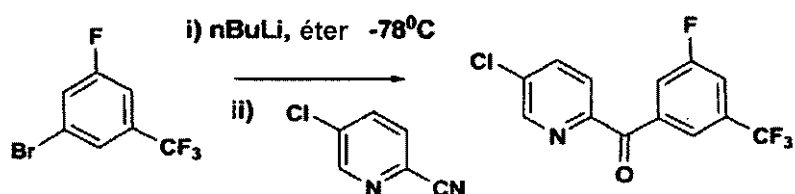
ppm, 1 H, s; 8,27 ppm, 1 H, d, J = 2,20 Hz; 7,95 ppm, 1 H, dd, J = 6,81 Hz y 1,98 Hz; 7,80 ppm, 1 H, dt, J = 8,35 Hz y 2,20 Hz; 7,67 ppm, 1 H, dd, J = 8,57 Hz y 2,42 Hz; 7,19 ppm, 1 H, m; 7,14 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 7,06 ppm, 3 H, m; 6,96 ppm, 2 H, t, J = 7,47 Hz; 6,85 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 6,47 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 5,81 ppm, 1 H, tt, J = 52,95 Hz y 2,64 Hz; 4,48 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 3,54 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz.

5 Ejemplo de referencia 2



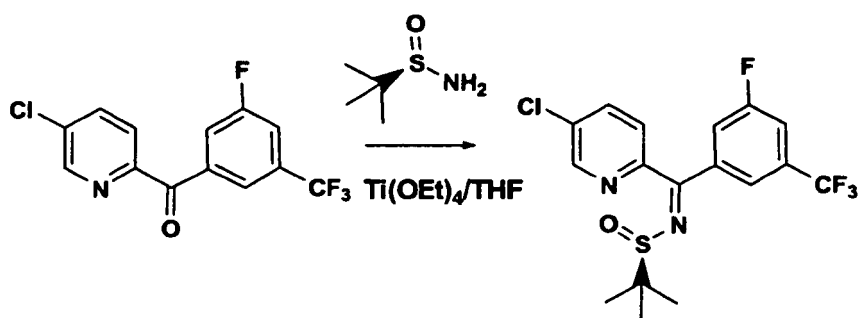
1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3-difluorociclopentil)urea

Procedimiento 5



- 10 A -78 °C en una atmósfera de Ar, un matraz seco de 3 bocas y 250 ml se cargó con 1-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzeno (4,5 g, 0,018 mol). Se añadió éter seco (100 ml) y la solución se agitó, se añadió gota a gota nBuLi (9,2 ml, 0,018 mol) mediante una jeringa hermética a través de un septo de goma. La solución resultante de color naranja pálido se agitó a -78 °C durante 30 min. Después, se añadió 5-cloropiridinonitrilo (2,5 g, 0,018 mol) en forma de una suspensión espesa en éter seco (aprox. 10 ml) mediante un embudo de boca ancha. La solución resultante se volvió de color rojo oscuro y se agitó a -78 °C durante 1 h. El análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado y, a -78 °C, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,0 M (aprox. 50 ml). El baño de refrigeración se retiró y según la mezcla de reacción alcanzaba temperatura ambiente (22 °C), la solución orgánica se volvió de color verde pálido. La solución se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con EtOAc (20 ml) y las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se decantaron y se concentraron para dar un aceite de color pardo pálido. Éste se disolvió en hexano (aprox. 15 ml) y se cargó directamente en un cartucho ISCO de gel de sílice (330 g, equilibrado previamente con hexanos) y un gradiente de elusión a 100 ml/min de EtOAc del 0 al 70% en hexanos durante 45 min. El tiempo de elusión del producto fue de 17 a 20 minutos y se aisló (5-cloropiridin-2-il)(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metanona (4,1 g, rendimiento del 75%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se cristalizó después de un periodo de reposo. F, 0,74 (Hexano:EtOAc 4:1). CLEM: 2,03 min [M+1] 304,2 (gradiente 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 3,98 min (gradiente 4 min, MeOH/H₂O, PPA 0,2%, Pureza 98%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 8,69 ppm, 1H, d, J = 2,64 Hz; 8,22 ppm, 1H, s; 8,13 ppm, 1H, d, J = 8,36 Hz; 8,07 ppm, 1H, s a, J = 8,4 Hz; 7,93 ppm, 1H, dd, J = 2,2 y J = 8,36 Hz; 7,57 ppm, 1H, s a, J = 8,4 Hz.

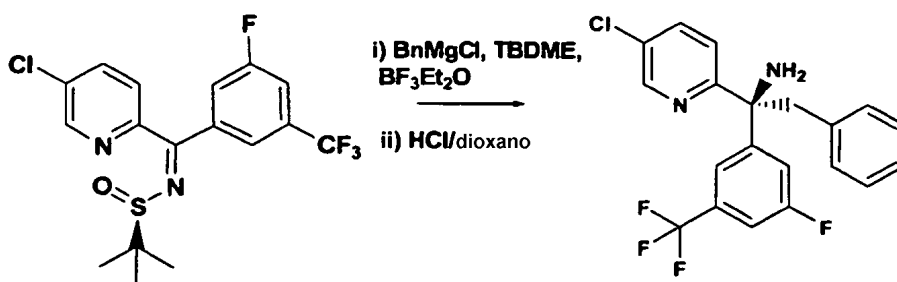
Procedimiento 6



30

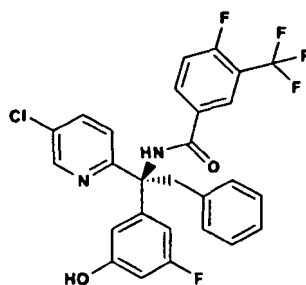
A temperatura ambiente, un matraz de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (5-cloropiridin-2-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona (0,17 g, 0,60 mmol). Se añadió en una porción THF anhidro (10 ml), seguido de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,072 g, 0,60 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,19 ml, 0,90 mol, 1,5 equivalentes). La solución de color naranja pálido se calentó a 75 °C durante 14 h después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida a la mitad del volumen y la solución resultante de color naranja se cargó directamente sobre una ISCO de gel de sílice (40 g, previamente equilibrada con hexanos) y un gradiente de elusión a 80 ml/min de EtOAc del 0 al 100% en hexanos durante 20 min. El tiempo de elusión del material de partida recuperado fue de 10 min (recuperado 0,70 g, 41%) y el del producto 12,5 min. Se aisló (R)-N-((5-cloropiridin-2-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (40 mg, rendimiento 31% basado en el material de partida recuperado) en forma de un aceite de color amarillo pálido. F_r 0,5 (Hexano:EtOAc 2:1). CLEM: 1,80 min [M+1] 390,1 (gradiente 2 min, MeOH/H₂O, TFA 0,1%); HPLC: 3,50 min (gradiente 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%); Pureza 83%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) (2 conjuntos de picos atribuidos a isomería E/Z) 8,62 ppm, d, J = 2,2 Hz; 8,46 ppm, ss a; 8,18, 1H, d, J = 8,0 Hz; 8,13 ppm, d, J = 8,0 Hz; 8,02 ppm, d, J = 8,0 Hz; 7,91 ppm, s a; 7,82 ppm, d, J = 8,0 Hz; 7,74 ppm, d, J = 8,0 Hz; 7,68 ppm, d, J = 8,0 Hz; 7,5 ppm, m a; 1,37, s; 1,28, s.

15 Procedimiento 7



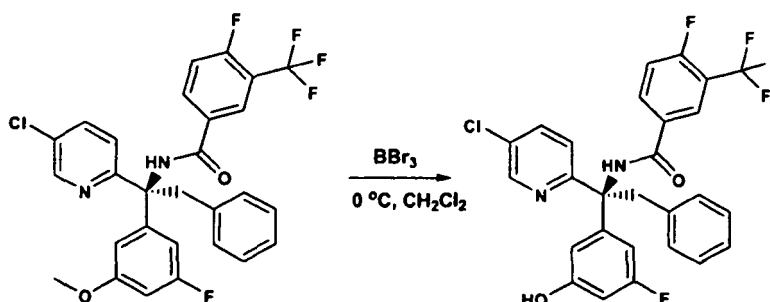
A una solución de (R)-N-((5-cloropiridin-2-il)(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,09 g, 2,68 mmol) en TBME anhidro (45 ml) a -78 °C, en atmósfera de argón, se le añadió $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0,57 ml, 5,38 mmol). Después de 5 min, se añadió gota a gota bencilmagnesio Grignard (5,38 ml, 5,38 mmol, 1,0 M en éter) con agitación. Después de 40 min, el análisis CLEM indicó que la reacción se había completado y la solución fría se inactivó con NaCl saturado (aprox. 20 ml), se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron, se decantaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía ISCO sobre gel de sílice. Se usaron columnas de cartucho de 2 x 120 g, EtOAc al 0-60%/hexanos durante 20 min. Una cantidad traza de diastereómero menor se eluyó en primer lugar, seguido del diastereómero principal, (R)-N-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,97 g, rendimiento 72%). F_r 0,4 (Hexano:EtOAc 2:1) CLEM: 2,15 min [M+1] 499,1 (gradiente 2 min, MeOH/H₂O TFA 0,1%); HPLC: 4,15 min (gradiente 4 min, MeOH/H₂O, PPA 0,2%); Pureza 99%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 8,65 ppm, d, 1H, J = 2,6 Hz; 7,62 ppm, dd, 1H, J = 2,6 y J = 8,8 Hz; 7,36 ppm, 4H, m; 7,29 ppm, 1H, m; 7,24 ppm, 1H, m; 7,4 ppm, 2H, m; 6,99 ppm, 1H, d, J = 10,1 Hz; 6,81 ppm, 1H, d, J = 6,6 Hz; 4,09 ppm, 1H, d, J = 13,2 Hz; 3,69 ppm, 1H, d, J = 13,2 Hz; 1,18 ppm, 9H, s. Se disolvió (R)-N-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,765 g, 1,53 mmol) en MeOH anhidro (4 ml). A TA, se añadió HCl 4,0 M en dioxano (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NaOH 1,0 M (aprox. 20 ml). La porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se decantó y se concentró para dar (S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina, en forma de un aceite de color amarillo pálido, (0,745 g, rendimiento cuantitativo en bruto). CLEM: 1,51 min [M+1] 395,2 (gradiente 2 min, MeOH/ H₂O, TFA 0,1%).

Ejemplo 2



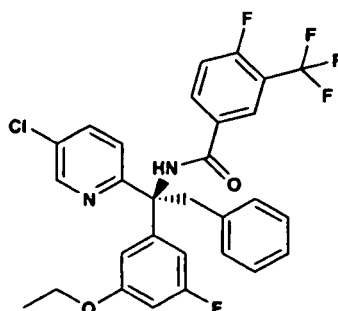
(S)-N-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 14



5 A una solución de (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (696 mg, 1,27 mmol, preparada de acuerdo con los procedimientos 5, 6, 7 y 2) en CH₂Cl₂ a 0 °C, se le añadió BBr₃ (12,7 ml, 1 M, 12,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h antes de inactivarla vertiéndola cuidadosamente en una solución fría de Na₂CO₃. La solución acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna 10 40 g) usando hexanos/EtOAc (0-40% durante 25 min) para dar (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (606 mg, rendimiento 90%). CLEM: 4,07 min [M+1] 533,30 (gradiente 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,64 (d, J = 13,21 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 12,96 Hz, 1 H), 6,21 (dt, J = 10,03, 2,20 Hz, 1 H), 6,45 - 6,55 (m, 3 H), 6,95 - 7,04 (m, 3 H), 7,11 (t, J = 7,46 Hz, 1 H), 7,20-7,30 (m, 3 H), 7,53 (s, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,68, 2,32 Hz, 1 H), 7,90 (ddd, J = 8,50, 4,46, 2,45 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 6,72, 2,08 Hz, 1 H), 8,29 - 8,32 (m, 1 H), 9,33 - 9,41 (m, 1 H).

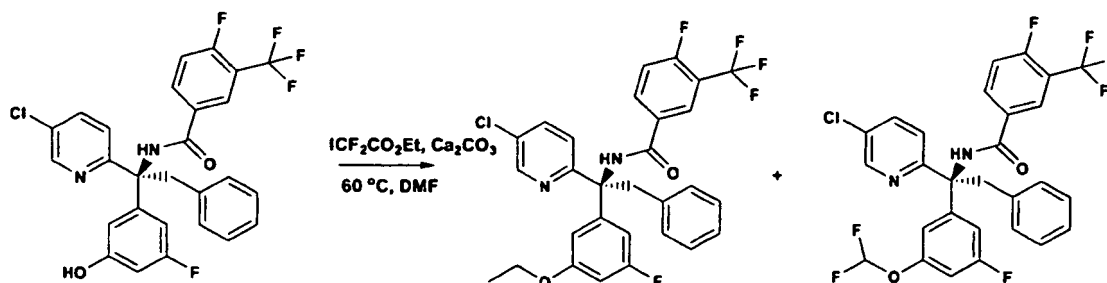
Ejemplo 3



15

(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 15



20 A una solución de (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (32 mg, 0,06 mmol, preparada como se describe en el Procedimiento 14) en DMF (0,5 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (39 mg, 0,12) e ICF₂CO₂Et (28 mg, 0,12 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 días. Se le añadió NaHCO₃. Se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex C18, 21 x 100 mm, 5 μ) usando MeOH/H₂O (TFA al 0,1%) para dar dos productos, (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (2,5 mg, rendimiento del 7%) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM: 4,38 min [M+1] 561,44 (gradiente 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

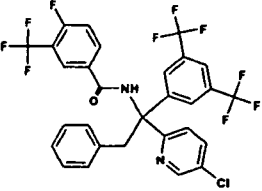
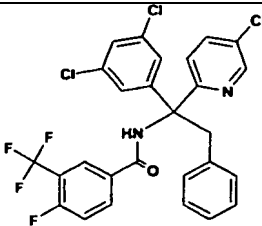
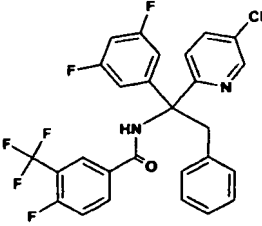
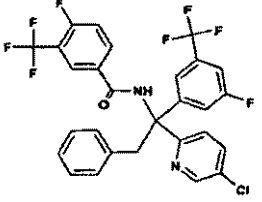
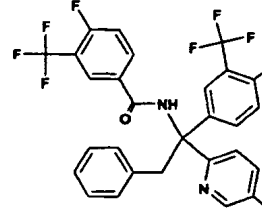
25

1,33 - 1,40 (m, $J = 6,88$, Hz, 3 H), 3,61 (d, $J = 12,88$ Hz, 1 H), 3,93 - 4,00 (m, 2 H), 4,54 (d, $J = 12,88$ Hz, 1 H), 6,49 - 6,56 (m, 3 H), 6,76 (dt, $J = 9,85, 1,89$ Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,02 (t, $J = 7,45$ Hz, 2 H), 7,11 (t, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 7,22-7,31 (m, 3 H), 7,70 (dd, $J = 8,59, 2,27$ Hz, 1 H), 7,85 - 7,90 (m, 1 H), 8,03 (dd, $J = 6,82, 2,02$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H), 9,11 (s, 1 H)

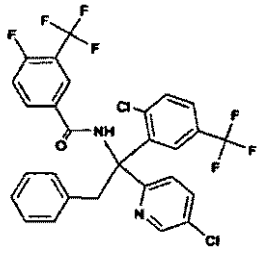
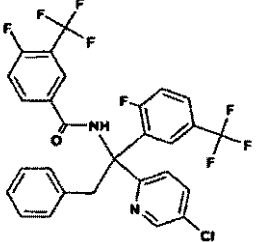
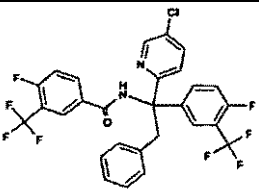
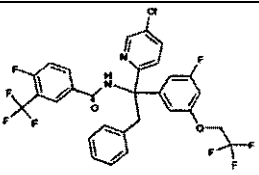
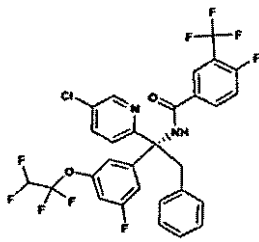
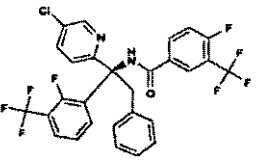
5 (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (3 mg, rendimiento del 7%) en forma de una espuma de color amarillo pálido, CLEM: 4,28 min $[M+1]$ 583,32 (gradiente 4 min, Me-OH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,61 (d, $J = 12,88$ Hz, 1 H), 4,54 (d, $J = 12,88$ Hz, 1 H), 6,51 (m, 3 H), 6,76 - 6,83 (m, 1 H), 7,00 - 7,08 (m, 4 H), 7,13 (t, $J = 7,45$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 7,74 (dd, $J = 8,59, 2,27$ Hz, 1 H), 7,87 (ddd, $J = 8,46, 4,67, 2,27$ Hz, 1 H), 8,02 (dd, $J = 6,69, 1,89$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 9,11 (s, 1 H).

10

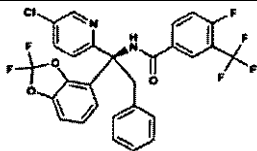
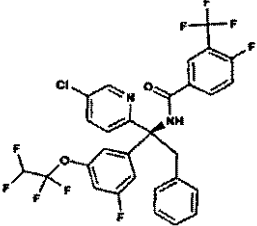
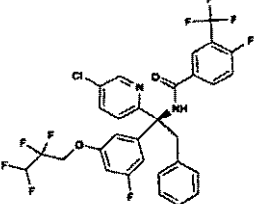
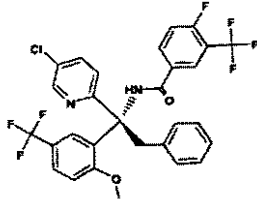
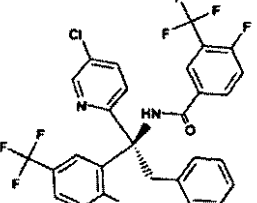
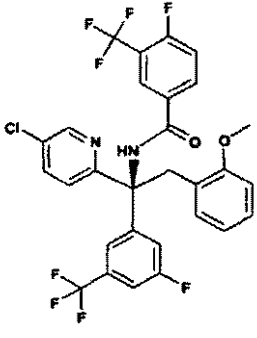
TABLA 1

Nº Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Mínimo /Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
4		N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,91 CL 635,13 $[M+H]^+$	Procedimientos 1 y 4
5		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,95 CL 567,05 $[M+H]^+$	Procedimientos 1 y 4
6		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,75 CL 535,04 $[M+H]^+$	Procedimientos 1 y 4
7		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,85 CL 585,06 $[M+H]^+$	Procedimientos 1 y 4
8		N-(1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,41 CL 601,05 $[M+H]^+$	Procedimientos 1 y 4

(Continuación)

Nº Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Mínimo /Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
9		N-(1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2-fenilettil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,38 CL 601,05 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4
10		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenilettil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,30 CL 585,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4
11		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-fenilettil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,32 CL 585,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4
12		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-fenilettil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,32 CL 615,08 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 1 y 4
13		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenilettil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,29 CL 633,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 1 y 4
14		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-fenilettil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,27 CL 585,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4

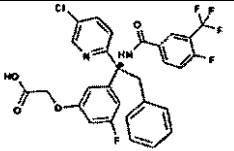
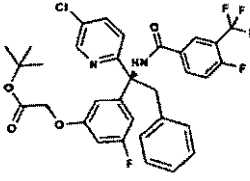
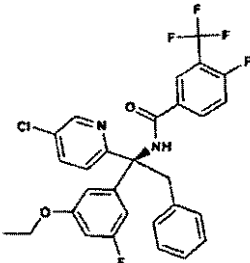
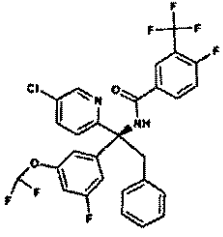
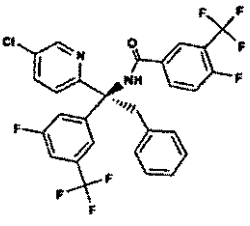
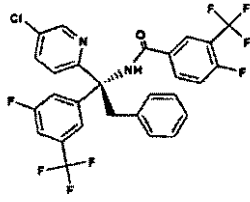
(Continuación)

Nº Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Mínimo /Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
15		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(2,2-difluorobenzodioxol-4-il)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,24 CL 579,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4
16		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,26 CL 633,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7 y 4
17		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,29 CL 647,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 1 y 4
18		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,22 CL 597,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4
19		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,32 CL 581,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4
20		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(2-metoxifenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,38 CL 637,39 [M+Na] ⁺	Procedimientos 1 y 4

(Continuación)

N° Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Mínimo /Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
21		(R)-N-(2-(3-clorofenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,35 CL 619,40 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4
22		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-m-toliletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,38 CL 599,44 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4
23		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,20 CL 547,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4
24		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,07 CL 533,30 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 N y 4
25		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-2-fenil-1-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-6-il)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,33 CL 629,22 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4

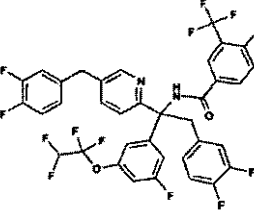
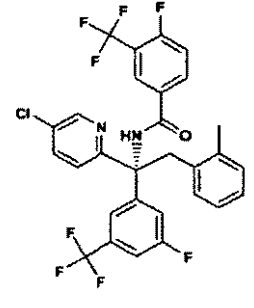
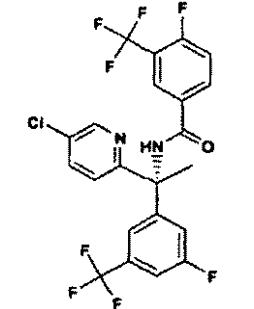
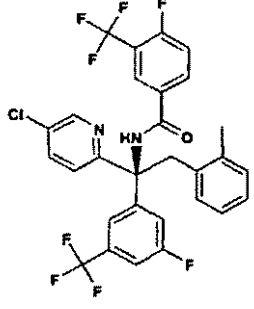
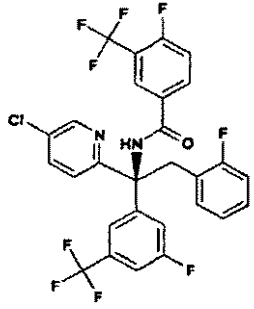
(Continuación)

N° Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Mínimo /Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
26		Ácido (S)-2-(3-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-feniletil)-5-fluorofenoxi)acético	4,35 CL 591,45 [M+H] ⁺	Procedimientos 5, 6, 7, 14 y 15
27		2-(3-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-feniletil)-5-fluorofenoxi)acetato de (S)-terc-butilo	4,31 CL 647,44 [M+H] ⁺	Procedimientos 5, 6, 7, 14 y 15
28		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,38 CL 561,44 [M+H] ⁺	Procedimientos 5, 6, 7 y 4
29		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,28 CL 583,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 5, 6, 7 y 4
30		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,32 CL 585,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 5, 6, 7 y 4
31		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,32 CL 585/15 [M+H] ⁺	Procedimientos 5, 6, 7 y 4

(Continuación)

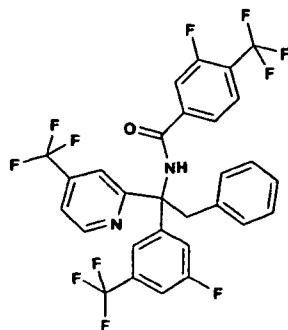
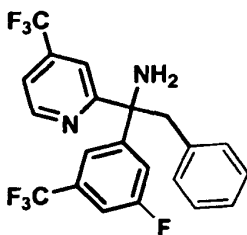
N° Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Mínimo /Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
32		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,37 CL 581,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
33		(R)-N-(1-(2,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,33 CL 635,05 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
34		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-p-toliletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,00 CL 647,07 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7 y 4
35		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	3,95 CL 668,97 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7 y 4
36		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	3,95 CL 668,97 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7 y 4

(Continuación)

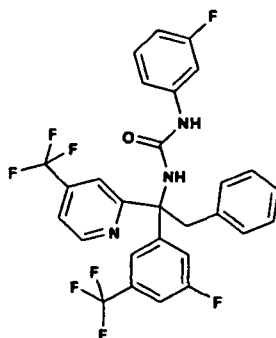
N° Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Mínimo /Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
37		N-(1-(5-(3,4- difluorobencil) piridin-2-il)-2-(3,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,07 CL 761,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 41 y 4
38		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-o-toliletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,36 CL 599,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 5, 6, 7 y 4
39		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,07 CL 509,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 4
40		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-o-toliletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,35 CL 599,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 5, 6, 7 y 4
41		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(2-fluorofenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,28 CL 603,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 5, 6, 7 y 4

(Continuación)

Nº Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Mínimo /Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
42		(S)-N-(2-(4-clorofenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,42 CL 619,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 5, 6, 7 y 4
43		(S)-N-(1-(5-clopiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,33 CL 603,05 [M+H] ⁺	Procedimientos 5,6,7 y 4

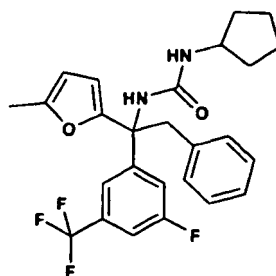
Ejemplo 445 **3-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-4-(trifluorometil)benzamida****Procedimiento 37****1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)etanamina**10 En un matraz de fondo redondo secado al horno se añadió nBuLi (2,5 M en hexanos, 0,95 ml, 2,38 mmol, 1,17 equiv.) a -60 °C en una atmósfera de N₂. Una solución en Et₂O (5 ml) de 2-bromo-4-trifluorometilpiridina (448 mg, 2,0 mmol) se añadió gota a gota, de -60 a -55 °C. La solución resultante se agitó anteriormente a temperatura durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C, se añadió gota a gota una solución en Et₂O (2 ml) de 3-fluoro-5-trifluorometil-benzonitrilo

(390 g, 2,06 mmol). La solución resultante se agitó de -78 a -70 °C durante 1,5 h. Se añadió gota a gota TMSCI pretratado (0,26 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min y después se secó a temperatura ambiente durante 45 min. Se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió gota a gota cloruro de bencilmagnesio (1,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, y después a t.a. durante 0,5 h. Ésta se inactivó añadiendo una solución saturada de NH₄Cl y HCl 1 N y se agitó durante 10 min. Se extrajo con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc) para dar 1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)etanamina en forma de una goma de color parduzco claro (0,57 g, rendimiento: 66,6%). CL-EM IEN (MeOH al 10-90% en H₂O con TFA al 0,1% en una operación de 4 min), tiempo de retención = 3,32 min, 429,13 (M+H).



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 1, Procedimiento 2, se obtuvo 1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-3-(3-fluorofenil)urea en forma de un sólido de color blanco. CL-EM IEN (MeOH al 10-90% en H₂O con TFA al 0,1% en una operación de 4 min), tiempo de retención = 4,30 min, 566,18 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,07-7,18 (m, 4 H), 6,93 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1 H), 6,77 (td, J = 8,1, 2,1 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 4,60 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 3,66 (d, J = 12,7 Hz, 1 H).

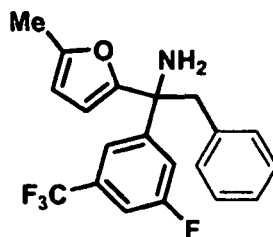
Ejemplo de referencia 3



1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metilfuran-2-il)-2-feniletil)urea

Procedimiento 42

1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metilfuran-2-il)-2-feniletanamina

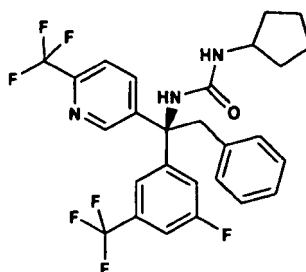


En un matraz de fondo redondo secado al horno se añadió 2-metilfurano (0,5 ml, 5,58 mmol) en Et₂O (4 ml) a -30 °C. Se añadió gota a gota nBuLi (2,5 M en hexanos, 0,95 ml, 2,38 mmol, 1,17 equiv.) a -30 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de color pardo, enfriada a -40 °C, se le añadió gota a gota una solución en Et₂O (5 ml) de 3-fluoro-5-trifluorometil-benzonitrilo (1,05 g, 5,58 mmol). La solución resultante se agitó de -50 a -10 °C durante 3 h. Se

añadió gota a gota TMSCl pretratado (0,78 ml, 1,1 equiv.) a -78 °C. El baño de hielo seco se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió gota a gota cloruro de bencilmagnesio (2,7 ml, 5,4 mmol, 0,97 equiv.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y después a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo NH₄Cl saturado y HCl 1 N y se agitó durante 10 min. La solución resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metilfuran-2-il)-2-feniletanamina eluido con EtOAc al 15-30% en hexanos) para dar 1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metilfuran-2-il)-2-feniletanamina puro en forma de una goma de color pardo claro (1,1 g, rendimiento: 71,4%). CL-EM IEN (MeOH al 10-90% en H₂O con TFA al 0,1% en una operación de 4 min), tiempo de retención = 3,16 min, 347,13 (M-NH₂+H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,42 (s, a, 1 H), 7,25 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,14 - 7,04 (m, 4 H), 6,77 - 6,70 (m, 2 H), 5,97 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 5,86 - 5,80 (m, 1 H), 3,41 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,09 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 2,21 (s, 3 H). RMN ¹H (xx MHz, CDCl₃) δ ppm -63,05 (CF₃), - 111,53 (F).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, Procedimiento 2, se obtuvo 1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metilfuran-2-il)-2-feniletil)urea (65 mg, 75,5%) se obtuvo en forma de sólidos de color blanco a partir de 1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metilfuran-2-il)-2-feniletanamina (66 mg) e isocianato de ciclopentilo (0,06 ml). CL-EM IEN (MeOH al 10-90% en H₂O con TFA al 0,1% en una operación de 4 min), tiempo de retención = 4,21 min, 475,28 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,45 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,17 - 7,29 (m, 4 H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,01 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 4,39 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 3,71 - 3,76 (m, 1 H), 3,62-3,68 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,83 (m, 2H), 1,47-1,58 (m, 4 H), 1,20-1,31 (m, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 163,56, 161,09, 156,27, 152,82, 152,01, 147,78, 147,71, 135,23, 130,46, 128,10, 127,11, 119,36, 117,74, 117,51, 114,53, 111,64, 109,08, 106,59, 61,63, 52,06, 45,19, 37,62, 23,39, 23,36, 13,59. La 1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metilfuran-2-il)-2-feniletil)urea racémica se separó por HPLC quiral usando una columna AD quiral y eluyendo con IPA al 20%/heptano/DEA al 0,1% para dar (R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metilfuran-2-il)-2-feniletil)urea (30 mg, sólidos de color blanco) como el enantiómero de elusión más rápida (AD quiral analítica, isopropanol al 10%/heptano/DEA al 0,1%, tiempo de retención = 5,48 min) y (S)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metilfuran-2-il)-2-feniletil)urea (28 mg, sólidos blancos) como el enantiómero de elusión más lenta (AD quiral analítica, isopropanol al 10%/heptano/DEA al 0,1%, tiempo de retención = 8,14 min).

Ejemplo de referencia 4

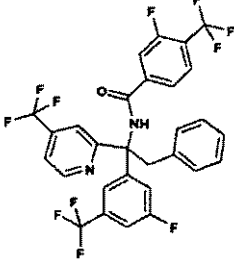
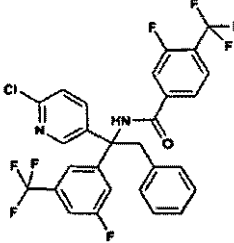
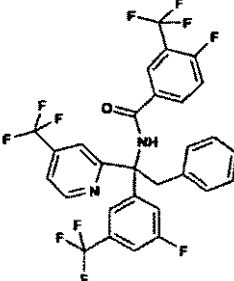
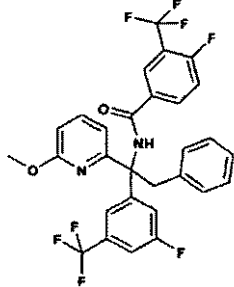
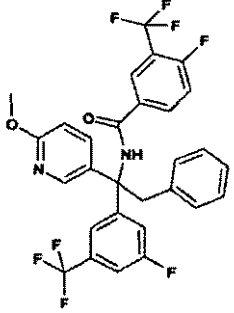


(S)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)urea

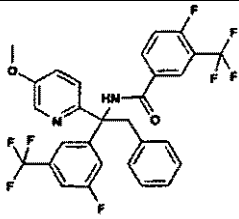
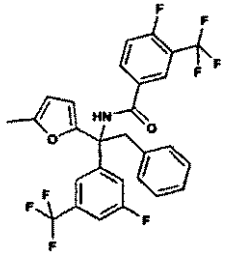
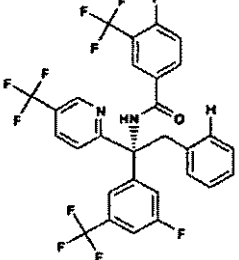
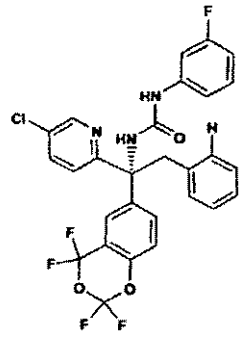
Procedimiento 43

Usando procedimientos similares a los de los procedimientos 5, 6, 7 y 1, se obtuvo (S)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)urea. CL-EM IEN 540,30 (M+H) (MeOH al 10-90% en H₂O con TFA al 0,1% en una operación de 4 min, tiempo de retención = 4,02 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,36 (d, m, 2 H), 1,62-1,68 (m, 4 H), 1,95 (m, 2 H), 3,81 (d, J = 12,96 Hz, 1 H), 3,89 (s a, 1 H), 4,00 (d, J = 13,20 Hz, 1 H), 4,84 (s a, 1 H), 6,72 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 9,78 Hz, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 5 H), 7,67 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,80 - 7,84 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H).

TABLA 2

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Mínimo/Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
45		3-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-4-(trifluorometil)benzamida	4,49 CL 619,19 [M+H] ⁺	Procedimiento 37 y 4
46		N-(1-(6-cloropiridin-3-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenilet)-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida	3,53 CL 585,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 43 y 4
47		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,41 CL 619,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 37 y 4
48		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-2-fenilet)-3-(trifluorometil)benzamida	4,46 CL 581,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 1 y 4
49		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-fenilet)-3-(trifluorometil)benzamida	4,29 CL 581,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 43 y 4

(Continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Mínimo/Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
50		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2-feniletil)-3-(trifluorometil) benzamida	3,96 CL 581,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 1 y 4
51		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(5-metilfuran-2-il)-2-feniletil)-3-(trifluorometil) benzamida	4,34 CL 554,28 [M+H] ⁺	Procedimiento 42 y 4
52		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-3-(trifluorometil) benzamida	4,30 CL 619,24 [M+H] ⁺	Procedimiento 1 y 4
53		(R)-1-(1-(5-cloropiridin-2-il)-2-fenil-1-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-6-il)etil)-3-(3-fluorofenil) urea	4,16 CL 576,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 1 y 2

Procedimiento 1 de CLEM = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm.

5 **Procedimiento 2 de CLEM** = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 5 ml/min, supervisando a 220 nm.

Procedimiento 3 de CLEM = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc 10 mM; 4 ml/min, supervisando a 220 nm.

10 **Procedimiento 4 de CLEM** = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm eluyendo con ACN al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc 10 mM; 4 ml/min, supervisando a 220 nm.

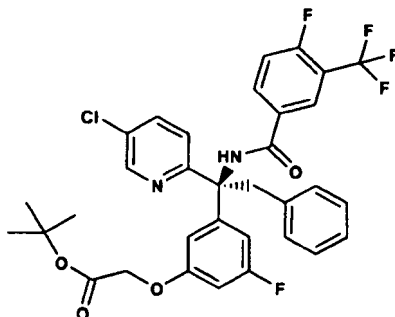
Procedimiento 5 de CLEM = Waters SunFire C18, 4,6 x 50 μm x 5 mm eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm.

Procedimiento 6 de CLEM = columna YMC C18, 4,6 x 50 mm eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm. La masa molecular de los compuestos enumerados se determinó por EM (EN) mediante la fórmula m/z.

15 **Procedimiento 1 de HPLC** = columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm.

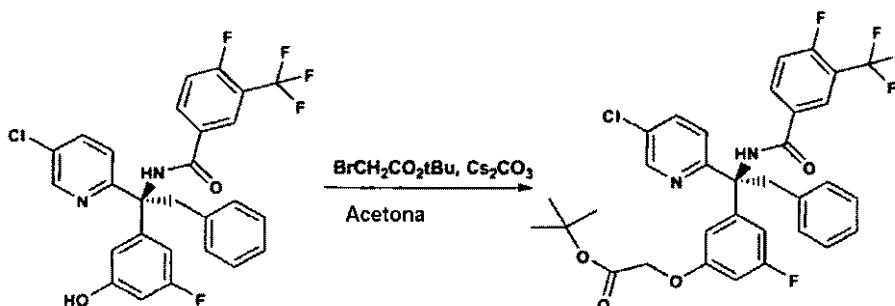
Procedimiento 2 de HPLC = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con ACN al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm.

Ejemplo 54



- 5 **2-(3-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-feniletil)-5-fluorofenoxi)acetato de (S)-terc-butilo** de

Procedimiento 49



- 10 A una solución de (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (30 mg, 0,06 mmol), preparada como se ha descrito en el procedimiento 14, en acetona, se le añadió Cs₂CO₃ (1 ml) y (37 mg, 0,11) y α -bromoacetato de t-butilo (22 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se purificó por cromatografía ISCO (columna de 4 g) usando hexanos/EtOAc (0-20% durante 20 min) para dar 2-(3-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamido)-2-feniletil)-5-fluorofenoxi) acetato de (S)-terc-butilo en forma de una espuma de color blanco (34 mg, rendimiento del 93%). CLEM: TR = 4,32 min [M+H] 647,44 (Procedimiento 2 de CLEM); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 - 1,47 (m, 9 H), 3,59 (d, J = 12,74 Hz, 1 H) 4,44 (d, J = 2,64 Hz, 2 H), 4,54 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 10,11 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 6,85 - 6,89 (m, 2 H), 7,02 (t, J = 7,47 Hz, 2 H), 7,12 (t, J = 7,25 Hz, 1 H), 7,227,28 (m, 2 H), 7,70 (dd, J = 8,57, 2,42 Hz, 1 H), 7,88 (ddd, J = 8,57, 2,42, 2,20 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 4,83 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 9,11 (s, 1 H).

Ejemplo 55

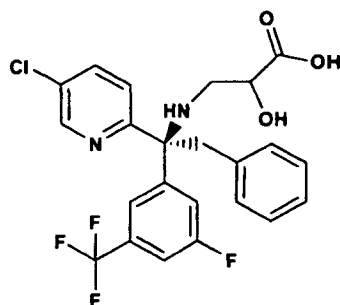
- 20 **Ácido (S)-2-(3-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-feniletil)-5-fluorofenoxi)acético**

Procedimiento 50

- 25 A una solución de (S)-terc-butil-2-(3-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-feniletil)-5-fluorofenoxi)acetato (27 mg, 0,04 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió TFA (95 mg, 0,836 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se retiró para dar ácido (S)-2-(3-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-feniletil)-5-fluorofenoxi)acético como una espuma de color blanco (25 mg, rendimiento del 100%). CLEM: TR = 4,08 min [M+H] 591,46 (Procedimiento 1 CLEM); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 7,47 Hz, 3 H), 6,76 (d, J = 9,23 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,05 (t, J = 7,47 Hz, 2 H), 7,15 (t, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,25 - 7,34 (m, 2 H), 7,78 (dd, J = 8,57, 2,42 Hz, 1 H), 7,86 (ddd, J = 8,68, 2,31, 2,20 Hz, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 8,36 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

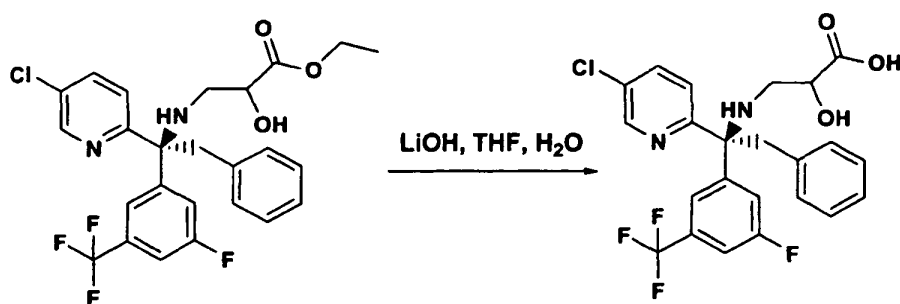
30

Ejemplo de referencia 5



Ácido 3-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletilamino)-2-hidroxiopropanoico

Procedimiento 53

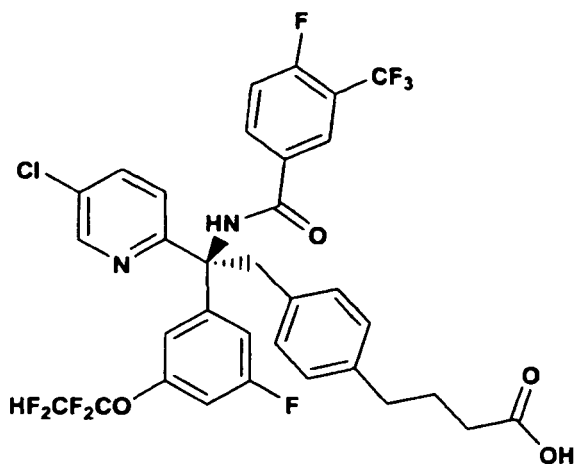


5

Se preparó 3-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletilamino)-2-hidroxiopropanoato de etilo, como se describe en el procedimiento 19 con un rendimiento del 55% usando oxiran-2-carboxilato de etilo como el material de partida de epóxido. TR de CLEM = 1,952 min [M+H] 510,88 (Procedimiento 2 de CLEM).

10 A una solución 3-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletilamino)-2-hidroxiopropanoato de etilo (18 mg, 0,035 mmol) en THF (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadió LiOH (2 mg, 0,053 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, se hizo ácida mediante la adición de HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa, columna YMC ODS S5 28 x 100 mm Ballistic, MeOH al 20-100% (90% en agua, TFA al 0,1%) gradiente durante 10 min con un caudal de 40 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó ácido
 15 3-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletilamino)-2-hidroxiopropanoico a un tiempo de retención de 10,9 min y se aisló en forma de un aceite transparente (10,7 mg, rendimiento del 63%) CLEM: TR = 1,76 min [M+H] 482,95 (Procedimiento 2 de CLEM); HPLC: TR = 3,91 min, Pureza del 100% (Procedimiento 1 de HPLC); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 8,80 ppm, 2 H, s; 8,40 ppm, 1 H, m; 7,67 ppm, 3 H, s; 7,39 ppm, 1 H, d, J = 6,59 Hz; 7,12 1 H, t, J = 7,03 Hz; 7,04 3 H, t, J = 7,03 Hz; 6,85 ppm, 1 H, s; 6,61 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 4,76 ppm, 1 H, s; 4,09 ppm,
 20 1 H, m; 3,75 ppm, 1 H, s; 3,08 ppm, 1 H, s; 2,82 ppm 1 H, s.

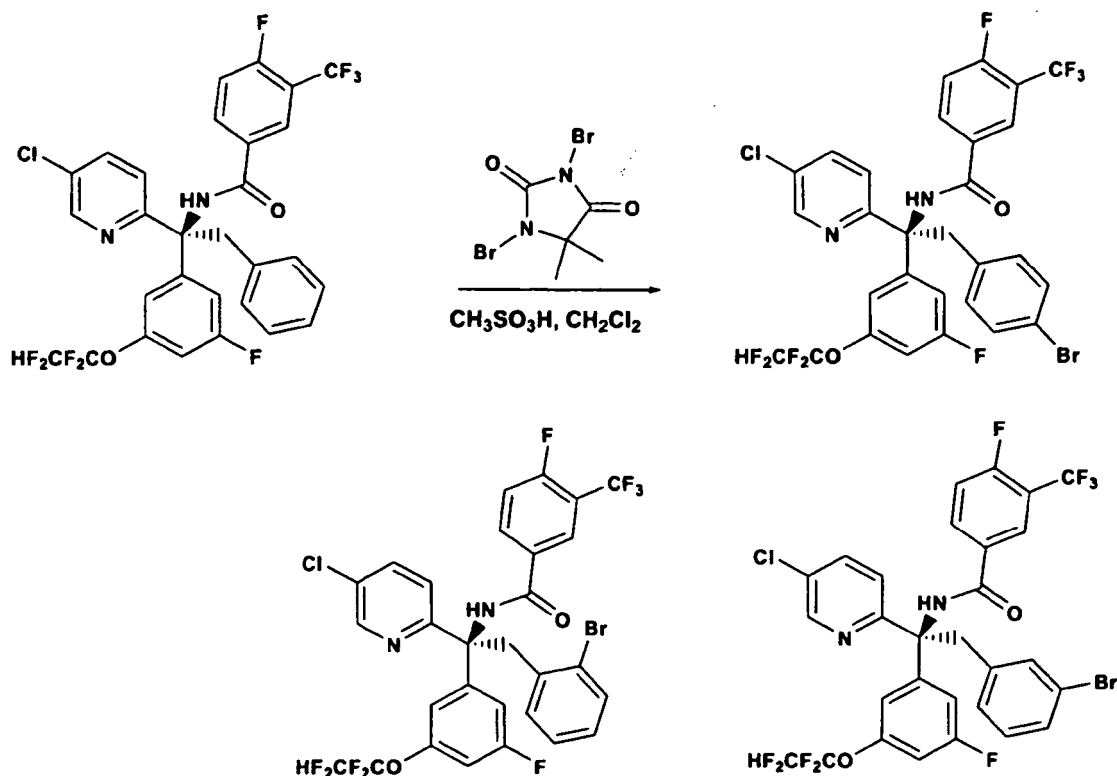
Ejemplo 56



Ácido

(S)-4-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)butanoico

Procedimiento 57



5

A una solución de (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (351 mg, 0,55 mmol), preparada por los procedimientos que se han descrito en los procedimientos 3, 5, 6, 7 y 4, en CH_2Cl_2 (5 ml), a 0°C , se le añadió gota a gota ácido metanosulfónico (140 μl , 2,2 mmol), seguido de 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoína (87 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadió más cantidad de 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoína (20 mg, 0,070 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na_2SO_3 saturado (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa, columna Shimadzu-Phenomenex Luna C18, 30 x 250 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O (90% en H₂O, TFA al 0,1%) gradiente durante 20 min con caudal 45 ml/min y detección UV a 220 nm.

10

15

Se eluyó (S)-N-(2-(4-bromofenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida a un tiempo de retención de 24,5 min y se aisló en forma de un sólido de color blanco (111 mg, rendimiento del 28%) RMN: 400 MHz ^1H (CDCl_3) 9,17 ppm, 1H, s; 8,36 ppm, 1H, d, $J = 2,20$ Hz; 8,02 ppm, 1H, d, $J = 4,83$ Hz; 7,87 ppm, 1H, m; 7,74 ppm, 1H, dd, $J = 8,57, 2,42$ Hz; 7,28 ppm, 1H, s, $J = 9,23$ Hz; 7,18 ppm, 1H, d, $J = 8,35$ Hz; 7,14 ppm, 2H, d, $J = 8,35$ Hz; 7,11 ppm, 1H, s, a; 7,07 ppm, 1H, d, $J = 9,23$ Hz; 6,91 ppm, 1H, d, $J = 8,79$ Hz; 6,39 ppm, 2H, d, $J = 8,79$ Hz; 5,86 ppm, 1H, tt, $J = 53,17, 2,64$ Hz; 4,51 ppm, 1H, d, $J = 12,74$ Hz; 3,54 ppm, 1H, d, $J = 13,18$ Hz. La fracción eluida a un tiempo de retención de 23,4 min se concentró y se determinó que era una mezcla de dos compuestos. La separación adicional de esta mezcla se realizó por cromatografía ISCO (columna 40 g) usando hexanos/EtOAc (0-30%) para dar (S)-N-(2-(2-bromofenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida en forma de un aceite incoloro transparente (76 mg, rendimiento del 19%) y (S)-N-(2-(3-bromofenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida en forma de un aceite incoloro transparente (35 mg, rendimiento del 9%). RMN de (S)-N-(2-(2-bromofenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida: 500 MHz ^1H (CD_3OD) 8,45 ppm, 1H, s; 8,07 ppm, 2H, d, $J = 6,60$ Hz; 7,81 ppm, 1H, dd, $J = 8,52, 2,47$ Hz; 7,47 ppm, 1H, t, $J = 9,62$ Hz; 7,40 ppm, 1H, m; 7,31 ppm, 2H, m; 7,13 ppm, 1H, s; 7,04 ppm, 3H, m; 6,83 ppm, 1H, m; 6,29 ppm, 1H, t, $J = 52,23$ Hz; 4,46 ppm, 1H, d, $J = 12$ Hz; 4,13 ppm, d, $J = 15$ Hz. RMN de (S)-N-(2-(3-bromofenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida: 500 MHz ^1H (CD_3OD) 8,47 ppm, 1H, s; 8,03 ppm, 2H, d, $J = 5,50$ Hz; 7,92 ppm, 1H, dd, $J = 8,52, 2,47$ Hz; 7,48 ppm, 2H, t, $J = 8,52$ Hz; 7,38 ppm, 1H, d, $J = 9,90$ Hz; 7,26 ppm, 2H, m; 7,02 ppm, 1H, d, $J = 8,80$ Hz; 6,94 ppm, 1H, t, $J = 7,70$ Hz; 6,79 ppm, 1H, s; 6,52 ppm, 1H, d, $J = 7,70$ Hz; 6,30 ppm, 1H, t, $J = 52,51$ Hz; 4,39 ppm, 1H, d, J

20

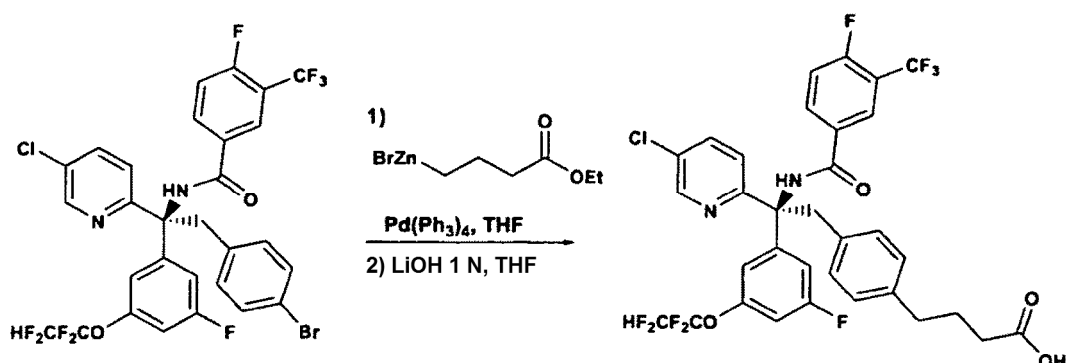
25

30

35

= 12,65 Hz; 3,92 ppm, 1 H, d, $J = 12,65$ Hz.

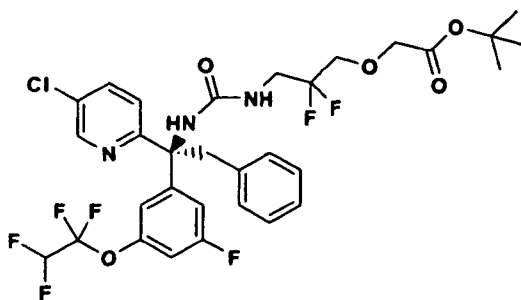
Procedimiento 58



5 A una solución de (S)-N-(2-(4-bromofenil)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida, preparada como se ha descrito en el procedimiento 57, (30 mg, 0,042 mmol) en THF (0,6 ml), en un vial de reacción con tapón de rosca, se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,9 mg, 0,004 mmol) seguido de una solución 0,5 M de bromuro de 4-etoxi-4-oxobutilcinc en THF (0,42 ml, 0,21 mmol). El vial de reacción se tapó en una atmósfera de argón y se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por
10 cromatografía ISCO usando hexanos/EtOAc (0-30%) para dar 4-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)butanoato de (S)-etilo en forma de un aceite transparente (11,2 mg, rendimiento del 36%). CLEM: TR = 1,87 min [M+H] 747,1 (Procedimiento 2 de CLEM).

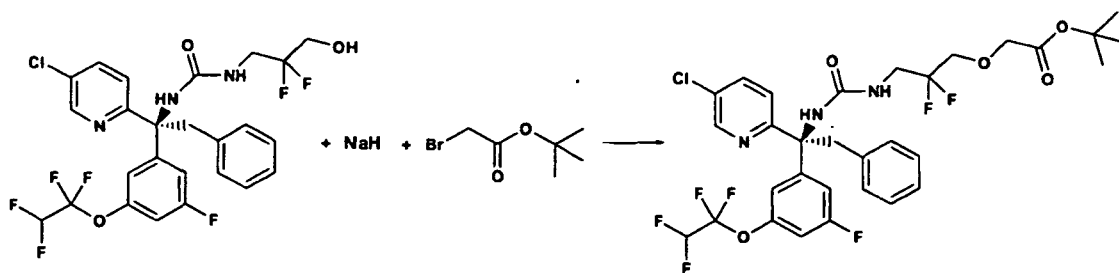
15 Se disolvió 4-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)butanoato de (S)-etilo (11,2 mg, 0,015 mmol) en THF (0,2 ml) y se añadió una solución 1 N de LiOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después se diluyó con HCl 1 N (0,5 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 0,5 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir ácido (S)-4-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)butanoico (9,9 mg, rendimiento del 92%) en forma de una película transparente. CLEM: TR = 1,55 min [M+H] 719,0 (Procedimiento 2 de CLEM) RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 9,02 ppm, 1H, s; 8,29 ppm, 1H, d, $J = 2,20$ Hz; 7,94 ppm, 1H, m; 7,80 ppm, 1H, m; 7,67 ppm, 1H, dd, $J = 2,42$ y 8,57 ppm, 7,13 ppm, 1H, d, $J = 8,79$ Hz; 7,05 ppm, 2H, m; 6,84 ppm, 1H, d, $J = 8,79$ Hz; 6,77 ppm, 2H, d, $J = 7,91$ Hz; 6,38 ppm, 2H, $J = 7,91$ Hz; 5,81 ppm, 1H, tt, $J = 2,63$ y 52,73 Hz; 4,44 ppm, 1H, d, $J = 12,74$ Hz; 3,51 ppm, 1H, d, $J = 12,74$ Hz; 2,47 ppm, 2H, t, $J = 7,69$ Hz; 2,22 ppm, 2H, t, $J = 7,25$ Hz; 1,80 ppm, 2H, m.

25 Ejemplo de referencia 6



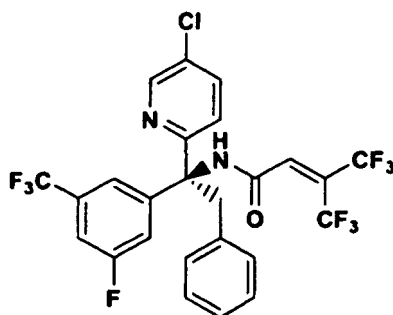
2-(3-(3-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)ureido)-2,2-difluoropropoxi)acetato de (S)-*terc*-butilo

Procedimiento 72



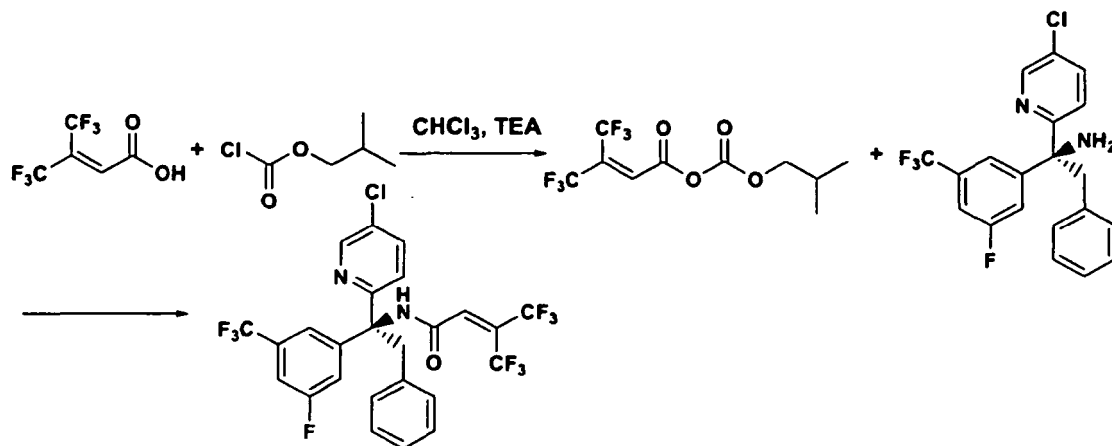
5 A (S)-1-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2-difluoro-3-hidroxi)propil)urea (12 mg, 0,027 mmol), preparada como se ha descrito en los procedimientos 3, 5, 6, 7 y 8, en THF (0,5 ml), se le añadió NaH (4 mg, 60% en aceite mineral, 0,1 mmol). Después de 2 min, se añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo (6 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, columna Shimadzu-Phenomenex Luna C18, 21,2 x 100 mm, eluyendo con CH₃CN al 10-90% (90% en H₂O, TFA al 0,1%), gradiente durante 15 min con un caudal de 20 ml/min y detección UV a 220 nm para dar 2-(3-(3-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)ureido)-2,2-difluoropropoxi)acetato de (S)-*tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (8 mg, rendimiento del 43%). TR de CLEM = 4,12 min, [M+H]⁺ 694,35 (Procedimiento 1 de CLEM) RMN: 500 MHz ¹H (CDCl₃) 8,25 ppm, 1H, m; 7,67 ppm, 1H, m; 7,50 ppm, 1H, m; 7,17 ppm, 1H, d; 7,06 ppm, 6H, m; 6,89 ppm, 1H, m; 6,61 ppm, 2H, m; 5,87 ppm, 1H, t; 4,35 ppm, 1H, d; 4,07 ppm, 1H, d; 3,95 ppm, 1H, d; 3,88 ppm, 1H, m; 3,74 ppm, 2H, m; 3,55 ppm, 2H, m; 1,42 ppm, 9H, m.

Ejemplo 57



15 (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)but-2-enamida

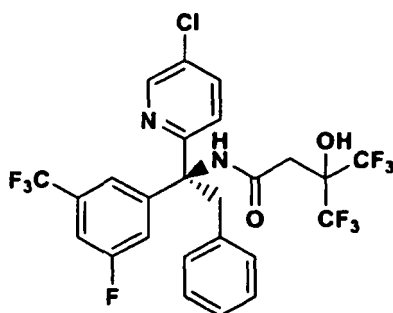
Procedimiento 87



20 A 0 °C en una atmósfera de argón, a una solución de ácido 4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)crotónico (26 mg, 0,13 mmol) y TEA (19 µl, 0,14 mmol) en CHCl₃ (0,5 ml) se le añadió cloroformato de isobutilo (18 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió una solución de

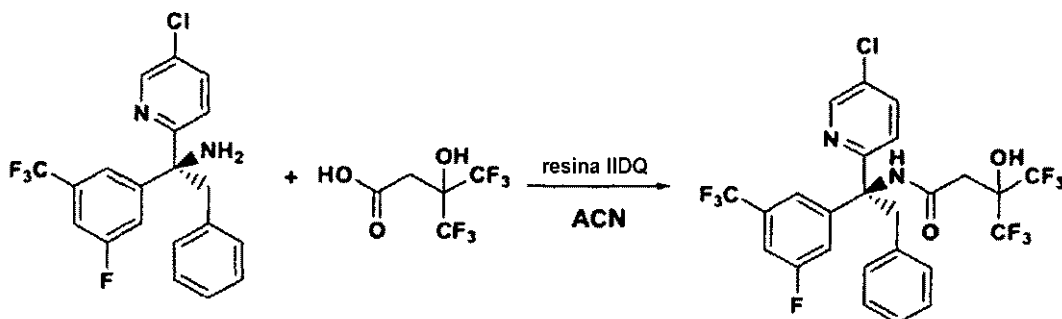
(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina (50 mg, 0,13 mmol), preparada como se ha descrito en los procedimientos 5, 6 y 7, en CHCl_3 (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa, columna Shimadzu-YMC Sunfire 5 μ , 30 x 100 mm eluyendo con un gradiente de MeOH al 50-100% (90% en H_2O , TFA al 0,1%) durante 10 min, con caudal 40 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)but-2-enamida a un tiempo de retención de 11,33 min y se aisló en forma de un aceite transparente (30 mg, rendimiento del 39%) CLEM: TR = 2,18 min [M+H] 584,84 (Procedimiento 2 de CLEM); HPLC: TR = 4,33 min, Pureza del 100% (Procedimiento 1 de HPLC) RMN: 400 MHz ^1H (CDCl_3) 8,61 ppm, 1H, s; 8,25 ppm, 1 H, d, $J = 2,20$ Hz; 7,66 ppm, 1 H, dd, $J = 8,57, 2,42$ Hz; 7,36 ppm, 1 H, s; 7,33 ppm, 1 H, d, $J = 9,23$ Hz; 7,20 ppm, 1 H, m; 7,12 ppm, 1 H, t, $J = 7,25$ Hz; 7,06 ppm, 3 H, m; 6,81 ppm, 1H,s; 6,46 ppm, 2H, d, $J = 7,03$ Hz; 4,41 ppm, 1H, d, $J = 13,18$ Hz; 3,54 ppm, 1H,d, $J = 12,74$ Hz.

Ejemplo de referencia 7



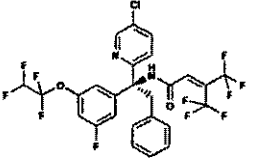
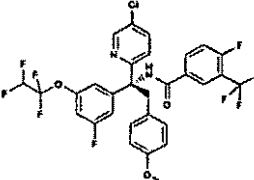
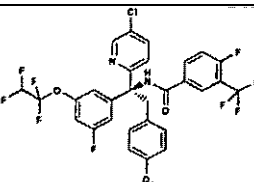
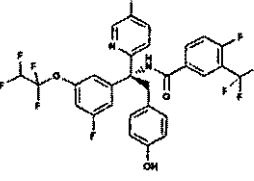
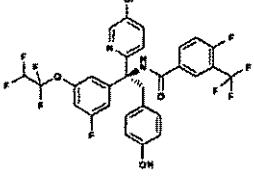
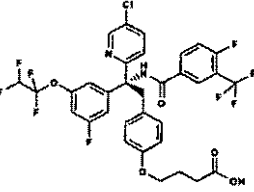
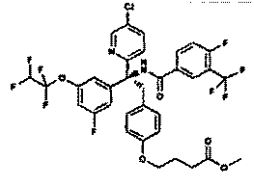
(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida

Procedimiento 92



Un matraz de fondo redondo se cargó con resina de poliestireno IIDQ (53 mg, 1,9 mmol/g, 0,10 mmol) y acetonitrilo (0,5 ml) y se cerró herméticamente con un septo de goma. La suspensión se sometió a vacío y se purgó con argón tres veces. Una solución de (S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina (20 mg, 0,05 mmol), preparada como se ha descrito en los procedimientos 5, 6 y 7, y ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanoico (14 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadieron a la reacción y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La resina se retiró por filtración y el residuo se concentró y se purificó por HPLC preparativa, columna Shimadzu-YMC Sunfire 5 μ , 30 x 100 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH al 60-100% (90% en H_2O , TFA al 0,1%) durante 14 min con un caudal 40 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida a un tiempo de retención de 13,53 min y se aisló en forma de un aceite transparente (4,15 mg, rendimiento del 14%) CLEM: TR = 2,12 min [M+H] 602,89 (Procedimiento 2 de CLEM); HPLC: TR = 4,38 min, Pureza del 100% (Procedimiento 1 de HPLC) RMN: 400 MHz ^1H (CDCl_3) 8,76 ppm, 1 H, s; 8,32 ppm, 1 H, d, $J = 2,64$ Hz; 7,74 ppm, 1 H, dd, $J = 8,57, 2,42$ Hz; 7,72 ppm, 1 H, m; 7,41 ppm, 1 H, s; 7,34 ppm, 1 H, d, $J = 9,67$ Hz; 7,28 ppm, 1 H, d, $J = 9,67$ Hz; 7,19 ppm, 1 H, d, $J = 7,03$ Hz; 7,13 ppm, 3 H, t, $J = 8,13$ Hz; 6,50 ppm, 2 H, d, $J = 7,47$ Hz; 4,37 ppm, 1 H, d, $J = 12,74$ Hz; 4,37 ppm, 1 H, d, $J = 12,74$ Hz; 3,60 ppm, 1 H, d, $J = 13,18$ Hz; 3,60 ppm, 1 H, d, $J = 13,18$ Hz; 2,73 ppm, 2 H, s.

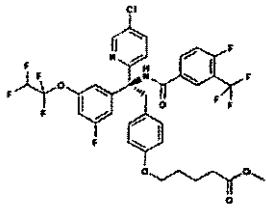
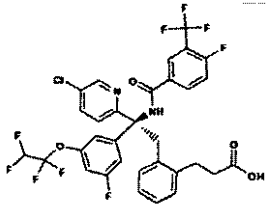
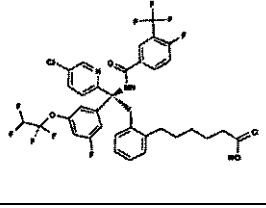
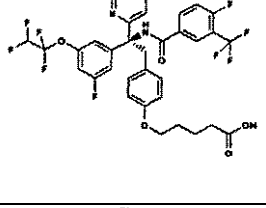
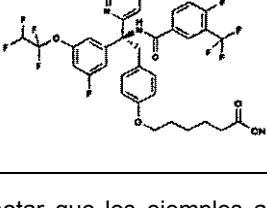
TABLA 3

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención mínimo/Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
58		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenilet il)-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)but-2-e namida	4,133 CL (3) 633,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7 y 92
59		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-me toxifenil)etil)4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,388 CL (1) 662,85 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7 y 4
60		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-me toxifenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,388 CL (1) 662,85 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7 y 4
61		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-hid roxifenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,23 CL (1) 648,81 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7, 4 y 14
62		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-hid roxifenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida	4,226 CL (1) 648,81 [M+H] ⁺	Procedimiento 3, 5, 6, 7, 4 y 14
63		Ácido (R)-4-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorom etil) benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafl uoroetoxi)fenil)etil) fenoxi)butanoico	4,290 CL (1) 735,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7, 4, 14, 72 y 53
64		4-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorom etil) benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafl uoroetoxi)fenil)eti l) fenoxi)butanoato de (S)-metilo	4,426 CL (1) 749,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7, 4, 14 y 72

(Continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención mínimo/Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
65		Ácido (S)-3-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil)etil)fenil)propanoico	1,46 CL (2) (70-100%B) 705,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7, 4, 57 y 58
66		Ácido (S)-6-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)hexanoico	1,75 CL (2) (70-100%B) 747,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7, 4, 57 y 58
67		Ácido (S)-4-(2-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil)etil)fenil)butanoico	1,53 CL (2) (70-100%B) 719,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7, 4, 57 y 58
68		Ácido (S)-4-(3-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)butanoico	1,53 CL (2) (70-100%B) 719,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7, 4, 57 y 58
69		Ácido (S)-4-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil)etil)fenoxi)butanoico	4,305 CL (1) 735,0 [M+H] ⁺	Procedimiento 3, 5, 6, 7, 4, 14, 72 y 53

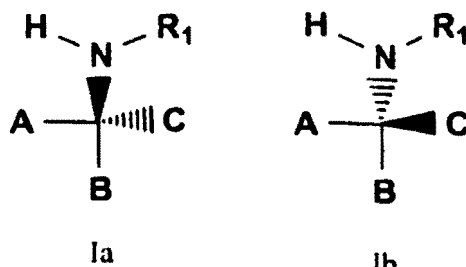
(Continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención mínimo/Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
70		5-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenoxi)pentanoato de (S)-metilo	2,253 CL (2) 763,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 3, 5, 6, 7, 4, 14 y 72
71		Ácido (S)-3-(2-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)propanoico	2,18 CL (2) 705,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5,6,7,4,57 y 58
72		Ácido (S)-6-(2-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)hexanoico	2,23 CL (2) 747,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5,6,7,4,57 y 58
73		Ácido (S)-5-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenoxi)pentanoico	4,328 CL 749,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 3, 5, 6, 7, 4, 14, 72 y 53
74		Ácido (S)-6-(4-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenoxi)hexanoico	2,24 CL (2) 763,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 5, 6, 7, 4, 14, 72 y 53

Se hace notar que los ejemplos anteriores, aunque son ilustrativos de la presente invención, no están en orden secuencial y algunos números de ejemplos pueden faltar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ia o Ib



o

o estereoisómeros o formas de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

- 5 A es heteroarilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-COR_6$, 16) $=O$, 17) $-S(O)_pR_6$, 18) $-SO_2NHR_6$, 19) $-COOR_6$, 20) $-NHC(CN)NHR_6$, 21) $-CONR_6R_6$; y 27) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ;
- 10 B es:
- 15 (a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) haloalquilo (C_1-C_6), 14) $-COR_6$, 15) $-S(O)_pR_6$, 16) $-SO_2NHR_6$, 17) $-COOR_6$, 18) $-NHC(CN)NHR_6$, 19) $-CONR_6R_6$; y 20) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ; o
- 20 (b) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-COR_6$, 16) $-S(O)_pR_6$, 17) $-SO_2NHR_6$, 18) $-COOR_6$, 19) $-NHC(CN)NHR_6$, 20) $-CONR_6R_6$; y 21) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ;
- 25
- 30

C es:

- 35 (a) alquilo sustituido con arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ;

R_1 es $-C(O)R_3$;

R_3 es:

- 40 (a) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-CONR_6R_6$, 16) alqueno (C_2-C_6), 17) $=O$, 18) alquinilo (C_2-C_6), 19) $-COR_6$, 20) $-S(O)_pR_6$, 21) $-SO_2NHR_6$, 22) $-COOR_6$, 23) $NHC(CN)NHR_6$; y 24) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ;
- 45

(f) hidrógeno;

o dos R₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; (b) -[(C=O)O]_rsarilo, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (c) -[(C=O)O]_rsalqueniilo (C₂-C₆), en la que el alqueniilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (d) -[(C=O)O]_rsalquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (e) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (f) -CONR₂₆R₂₆; (g) -alquiniilo (C₂-C₆); (h) -COR₂₆; (i) -S(O)_pR₂₆; (j) -SO₂NHR₂₆; (k) -COOR₂₆; (l) -NHC(CN)NHR₂₆; o m) -(C=O)O]_rs cicloalquilo, en la que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicliilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alqueniilo (C₂-C₆); (p) =O; (q) -alquiniilo (C₂-C₆); (r) -COR₂₆; (s) -S(O)_pR₂₆; (t) -SO₂NHR₂₆; (u) -COOR₂₆; (v) -NHC(CN)NHR₂₆; (w) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (x) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (y) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicliilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alqueniilo (C₂-C₆); (q) =O; (r) alquiniilo (C₂-C₆); (s) cicloalquilo; (t) cicloalquilalquilo; (u) -COR₂₆; (v) -S(O)_pR₂₆; (w) -SO₂NHR₂₆; (x) -COOR₂₆; o (y) -NHC(CN)NHR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueniilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquiniilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, 22) -NHC(CN)NHR₃₆; y 23) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicliilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alqueniilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, 24) -NHC(CN)NHR₃₆; y 25) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicliilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueniilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquiniilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, 25) -NHC(CN)NHR₃₆; y 26) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueniilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, 25) -NHC(CN)NHR₃₆; y 26) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueniilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COO₃₆, 25) -NHC(CN)NHR₃₆; y 26) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀; o

(f) hidrógeno;

o dos R₂₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno, -[(C=O)O]_rarilo, -[(C=O)O]_rsalqueniilo, -[(C=O)O]_rsalquilo, heterociclilo, -CONR₄₆R₄₆, alquinilo, -COR₃₆, -S(O)_pR₃₆, -SO₂NHR₃₆, -COOR₃₆, -C(CN)NHR₃₆ o cicloalquilo, en las que el arilo, alquilo, alqueniilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀; o

R₂₉ y R₃₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en la que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, -NR₄₉R₅₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, -CONR₄₉R₅₀, alqueniilo, arilalquiloxi, =O, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR₄₉, -S(O)_pR₄₉, -SO₂NHR₄₉, -COOR₄₉ o -NHC(CN)NHR₄₉;

R₄₉ y R₅₀, en cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo;

r es de 0 a 5;

s es de 0 a 4; y

p es 1 ó 2;

el término "alquilo", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono;

la expresión "alquilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos alquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroílo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores;

el término "alqueniilo", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono (cis o trans);

la expresión "alqueniilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos alqueniilo sustituidos con uno o más grupos (tal como con grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroílo (opcionalmente sustituido),

ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores;

el término "alquinilo", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono;

la expresión "alquinilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos alquinilo sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores;

el término "arilo", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos que contienen un anillo homocíclico mono-, bi- o tricíclico aromático que tienen de 6 a 12 miembros;

la expresión "arilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a grupos arilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), arilo, (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros;

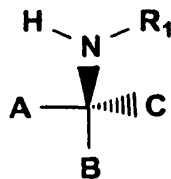
el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de anillos mono-, bi- o tri homocíclicos condensados, puenteados y/o espiro de 3 a 15 átomos de carbono que están, respectivamente, completamente saturados y parcialmente insaturados;

la expresión "cicloalquilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores;

los términos "heterociclo", "heterocíclico", "grupo heterocíclico" o "heterociclilo", a menos que se especifique otra cosa, se refieren a sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 13 miembros en el anillo, bicíclicos de 7 a 17 miembros en el anillo, o tricíclicos de 10 a 20 miembros en el anillo completamente saturados o parcial o completamente insaturados, condensados, puenteados y/o espiro que tienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono;

los términos "heterociclo sustituido", "heterocíclico sustituido", "grupo heterocíclico sustituido" y "heterociclilo sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refieren a heterociclo, heterocíclico y grupo heterociclo sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula la



la

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es heteroarilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste

en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, 16) =O, 17) -S(O)_pR₆, 18) -SO₂NHR₆, 19) -COOR₆, y 20) -NHC(CN)NHR₆;
B es:

(a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) haloalquilo (C₁-C₆), 14) -COR₆, 15) -S(O)_pR₆, 16) -SO₂NHR₆, 17) -COOR₆, y 18) NHC(CN)NHR₆; o

(b) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, 16) -S(O)_pR₆, 17) -SO₂NHR₆, 18) -COOR₆, y 19) -NHC(CN)NHR₆;

C es:

(a) alquilo, sustituido con arilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₁ es -C(O)R₃;

R₃ es:

(a) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alqueno (C₂-C₆), 17) =O, 18) alquinilo (C₂-C₆), 19) -COR₆, 20) -S(O)_pR₆, 21) -SO₂NHR₆, 22) -COOR₆, y 23) -NHC(CN)NHR₆; o

(b) alqueno, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alqueno (C₂-C₆), 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₆, 19) -S(O)_pR₆, 20) -SO₂NHR₆, 21) -COOR₆, y 22) -NHC(CN)NHR₆;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

o dos R₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; (b) -(C=O)O_rarilo, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (c) -(C=O)O_ralquenilo (C₂-C₈), en la que el alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (d) -(C=O)O_ralquilo (C₁-C₈), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (e) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (f) -CONR₂₆R₂₆; (g) -alquinilo (C₂-C₆); (h) -COR₂₆; (i) -S(O)_pR₂₆; (j) -SO₂NHR₂₆; (k) -COOR₂₆; o (l) -NHC(CN)NHR₂₆;

o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alquenilo (C₂-C₆); (p) =O; (q) -alquinilo (C₂-C₆); (r) -COR₂₆; (s) -S(O)_pR₂₆; (t) -SO₂NHR₂₆; (u) -COOR₂₆; (v) -NHC(CN)NHR₂₆; (w) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (x) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (y) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterociclilalquilo; (n)

haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alqueno (C₂-C₆); (q) =O; (r) alqueno (C₂-C₆); (s) cicloalquilo; (t) cicloalquilalquilo; (u) -COR₂₆; (v) -S(O)_pR₂₆; (w) -SO₂NHR₂₆; (x) -COOR₂₆; o (y) -NHC(CN)NHR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

- 5 (a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alqueno (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;
- 10 (b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alqueno (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;
- 15 (c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alqueno (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;
- 20 (d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alqueno (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;
- 25 (e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alqueno (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o
- 30 (f) hidrógeno;
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

60 o dos R₂₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno, -[(C=O)O]_rs arilo, -[(C=O)O]_rs alqueno, -[(C=O)O]_rs alquilo, heterociclilo, -CONR₄₆R₄₆, alqueno, -COR₃₆, -S(O)_pR₃₆, -SO₂NHR₃₆, -COOR₃₆ o -C(CN)NHR₃₆, en las que el arilo, alquilo, alqueno o heterociclilo pueden estar opcionalmente

sustituidos con uno o más R_{40} ;

o R_{29} y R_{30} se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{40} ;

R_{36} , en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en la que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{40} ;

R_{40} es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, $-NR_{49}R_{50}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, $-CONR_{40}R_{50}$, alqueno, arilalquiloxi, =O, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-COR_{49}$, $-S(O)_pR_{49}$, $-SO_2NHR_{49}$, $-COOR_{49}$ o $-NHC(CN)NHR_{49}$;

R_{49} y R_{50} , en cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo;

r es de 0 a 5;

s es de 0 a 4; y

p es 1 ó 2.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es heteroarilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-COR_6$, 16) =O, 17) $-S(O)_pR_6$, 18) $-SO_2NHR_6$, 19) $-COOR_6$, y 20) $-NHC(CN)NHR_6$;

B es:

(a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) haloalquilo (C_1-C_6), 14) $-COR_6$, 15) $-S(O)_pR_6$, 16) $-SO_2NHR_6$, 17) $-COOR_6$, y 18) $-NHC(CN)NHR_6$; o

(b) heteroarilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-COR_6$, 16) $-S(O)_pR_6$, 17) $-SO_2NHR_6$, 18) $-COOR_6$, y 19) $-NHC(CN)NHR_6$;

C es:

(a) alquilo, sustituido con arilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ;

R_1 es $-C(O)R_3$;

R_3 es:

(a) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-CONR_6R_6$, 16) alqueno (C_2-C_6), 17) =O, 18) alquinilo (C_2-C_6), 19) $-COR_6$, 20) $-S(O)_pR_6$, 21) $-SO_2NHR_6$, 22) $-COOR_6$, y 23) $-NHC(CN)NHR_6$; o

(b) alqueno, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido

con uno o más R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_4R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-CONR_6R_6$, 16) alquenilo (C_2-C_6), 17) alquinilo (C_2-C_6), 18) $-COR_6$, 19) $-S(O)_pR_6$, 20) $-SO_2NHR_6$, 21) $-COOR_6$, y 22) $-NHC(CN)NHR_6$;

R_6 , en cada aparición, es independientemente:

10 (a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) $-OH$, 3) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 4) $-OR_{36}$, 5) alquiltio (C_1-C_6), 6) ciano, 7) nitro, 8) $-NR_9R_{10}$, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar
15 opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) haloalquilo (C_1-C_6), 13) alquenilo (C_2-C_6), 14) $-COOH$, 15) $-CONR_{36}R_{36}$, 16) $=O$, 17) alquinilo (C_2-C_6), 18) $-COR_{36}$, 19) $-S(O)_pR_{36}$, 20) $-SO_2NHR_{36}$, 21) $-COOR_{36}$, y 22) $-NHC(CN)NHR_{36}$;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) $-OH$, 3) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 4) $-OR_{36}$, 5) alquiltio (C_1-C_6), 6) ciano, 7) nitro, 8) $-NR_9R_{10}$, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) arilalquilo, que puede estar
20 opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) heterocicilalquilo, que puede estar
25 opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 15) haloalquilo (C_1-C_6), 16) $-COOH$, 17) $-CONR_{36}R_{36}$, 18) $=O$, 19) alquinilo (C_2-C_6), 20) $-COR_{36}$, 21) $-S(O)_pR_{36}$, 22) $-SO_2NHR_{36}$, 23) $-COOR_{36}$, y 24) $-NHC(CN)NHR_{36}$;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) $-OH$, 3) alquilo (C_1-C_6), que puede estar
30 opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 4) $-OR_{36}$, 5) alquiltio (C_1-C_6), 6) ciano, 7) nitro, 8) $-NR_9R_{10}$, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilo, que puede estar
35 opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 15) haloalquilo (C_1-C_6), 16) alquenilo (C_2-C_6), 17) $-COOH$, 18) $-CONR_{36}R_{36}$, 19) $=O$, 20) alquinilo (C_2-C_6), 21) $-COR_{36}$, 22) $-S(O)_pR_{36}$, 23) $-SO_2NHR_{36}$, 24) $-COOR_{36}$, y 25) $-NHC(CN)NHR_{36}$;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) $-OH$, 3) alquilo (C_1-C_6), que puede estar
40 opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 4) $-OR_{36}$, 5) alquiltio (C_1-C_6), 6) ciano, 7) nitro, 8) $-NR_9R_{10}$, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilo, que puede estar
45 opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 15) haloalquilo (C_1-C_6), 16) alquenilo (C_2-C_6), 17) $-COOH$, 18) $-CONR_{36}R_{36}$, 19) $=O$, 20) alquinilo (C_2-C_6), 21) $-COR_{36}$, 22) $-S(O)_pR_{36}$, 23) $-SO_2NHR_{36}$, 24) $-COOR_{36}$, y 25) $-NHC(CN)NHR_{36}$;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) $-OH$, 3) alquilo (C_1-C_6), que puede estar
50 opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 4) $-OR_{36}$, 5) alquiltio (C_1-C_6), 6) ciano, 7) nitro, 8) $-NR_9R_{10}$, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilo, que puede estar
55 opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 15) haloalquilo (C_1-C_6), 16) alquenilo (C_2-C_6), 17) $-COOH$, 18) $-CONR_{36}R_{36}$, 19) $=O$, 20) alquinilo (C_2-C_6), 21) $-COR_{36}$, 22) $-S(O)_pR_{36}$, 23) $-SO_2NHR_{36}$, 24) $-COOR_{36}$, y 25) $-NHC(CN)NHR_{36}$; o

(f) hidrógeno;

60 o dos R_6 se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ;

R_9 y R_{10} son independientemente: (a) hidrógeno; (b) $-[(C=O)O]_s$ arilo, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ; (c) $-[(C=O)O]_s$ alquenilo (C_2-C_6), en la que el alquenilo

puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (d) -[(C=O)O]_nalquilo (C₁-C₈), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (e) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (f) -CONR₂₆R₂₆; (g) -alquinilo (C₂-C₆); (h) -COR₂₆; (i) -S(O)_pR₂₆; (j) -SO₂NHR₂₆; (k) -COOR₂₆; o (l) -NHC(CN)NHR₂₆;

5 o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alquenilo (C₂-C₆); (p) =O; (q) -alquinilo (C₂-C₆); (r) -COR₂₆; (s) -S(O)_pR₂₆; (t) -SO₂NHR₂₆; (u) -COOR₂₆; (v) -NHC(CN)NHR₂₆; (w) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (x) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (y) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alquenilo (C₂-C₆); (q) =O; (r) alquinilo (C₂-C₆); (s) cicloalquilo; (t) cicloalquilalquilo; (u) -COR₂₆; (v) -S(O)_pR₂₆; (w) -SO₂NHR₂₆; (x) -COOR₂₆; o (y) -NHC(CN)NHR₂₆; R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede

estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{40} , 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{40} , 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{40} , 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{40} , 15) haloalquilo (C_1-C_6), 16) alqueno (C_2-C_6), 17)-COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C_2-C_6), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o
(f) hidrógeno;

o dos R_{26} se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{40} ;

R_{29} y R_{30} son independientemente hidrógeno, -[(C=O)O]_rarilo, -[(C=O)O]_ralqueno, -[(C=O)O]_ralquilo, heterociclilo, -CONR₄₆R₄₆, alquino, -COR₃₆, -S(O)_pR₃₆, -SO₂NHR₃₆, -COOR₃₆, o -C(CN)NHR₃₆, en las que el arilo, alquilo, alqueno o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{40} ;

o R_{29} y R_{30} se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{40} ;

R_{36} , en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en la que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{40} ;

R_{40} es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, -NR₄₉R₅₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, -CONR₄₉R₅₀, alqueno, arilalquiloxi, =O, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR₄₉, -S(O)_pR₄₉, -SO₂NHR₄₉, -COOR₄₉ o -NHC(CN)NHR₄₉;

R_{49} y R_{50} , en cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo;

r es de 0 a 5;
s es de 0 a 4; y
p es 1 ó 2.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es un heteroarilo que contiene nitrógeno u oxígeno, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) -OR₆, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) -COR₆, y 16) =O;
B es:

(a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) -OR₆, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , y 13) haloalquilo (C_1-C_6); o

(b) un heteroarilo que contiene nitrógeno, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 3) -OR₆, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} , y 14) haloalquilo (C_1-C_6);

C es alquilo sustituido con arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{20} ;

R_1 es -C(O)R₃;

R_3 es:

(a) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con

20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o
(f) hidrógeno;

o dos R₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; (b) -[(C=O)O]_rsarilo, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; (c) -[(C=O)O]_salquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; o (d) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alquenilo (C₂-C₆); (p) -alquinilo (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alquenilo (C₂-C₆); (q) alquinilo (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆),

21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

o dos R₂₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno, -[(C=O)O]_rarilo, -[(C=O)O]_ralquilo, o heterociclilo, en las que el arilo, alquilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

o R₂₉ y R₃₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en la que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, -NR₄₉R₅₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, -CONR₄₉R₅₀, alquenilo, arilalquiloxi, =O, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR₄₉ o -COOR₄₉;

R₄₉ y R₅₀, en cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo;

r es de 0 a 3;

s es de 0 a 2; y

p es 1 ó 2.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene nitrógeno u oxígeno, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) halo (C₁-C₆)alquilo, 15) -COR₆, y 16) =O;

B es:

(a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 13) haloalquilo (C₁-C₆); o

(b) un heteroarilo de 6 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 14) haloalquilo (C₁-C₆);

C es alquilo sustituido con arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₁ es -C(O)R₃;

R₃ es:

sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17)-COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

5

(f) hidrógeno;

o dos R₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; (b) -[(C=O)O]_rarilo, en la que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀; o (c) -[(C=O)O]_ralquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

10

o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

15

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alqueno (C₂-C₆), (p) -alquino (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

20

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterociclilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alqueno (C₂-C₆); (q) alquino (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

25

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquino (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

30

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquino (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

35

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

40

45

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15)

55

60

haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

o dos R₂₆ se toman juntos para formar un anillo de 3 a 9 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno, -[(C=O)O]_rarilo, o -[(C=O)O]_ralquilo, en las que el arilo o el alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

o R₂₉ y R₃₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en la que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, -NR₄₉R₅₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, -CONR₄₉R₅₀, alqueno, arilalquiloxi, =O, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR₄₉ o -COOR₄₉;

R₄₉ y R₅₀, en cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;

r es de 0 a 2;

s es de 0 a 1; y

p es 1 ó 2.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es un heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, y 16) =O;

B es:

(a) fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 13) haloalquilo (C₁-C₆); o

(b) un heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 14) haloalquilo (C₁-C₆);

C es alquilo sustituido con fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₁ es -C(O)R₃;

R₃ es:

arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) =O, 18) alquinilo (C₂-C₆), 19) -COR₆, y 20) -COOR₆;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; o (b) -[(C=O)O]_salquilo (C₁-C₈), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

o R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros,

que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alqueno (C₂-C₆); (p) -alquino (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo, m) heterociclilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alqueno (C₂-C₆); (q) alquino (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquino (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquino (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno o $-\text{[(C=O)O]}_r\text{alquilo}$, en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

o R₂₉ y R₃₀ se toman junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo de 3 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en la que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, -NR₄₉R₅₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, -CONR₄₉R₅₀, alquenilo, arilalquiloxi, =O, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR₄₉ o -COOR₄₉;

R₄₉ y R₅₀, en cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo; r es de 0 a 2;

s es de 0 a 1; y

p es 1 ó 2.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es piridilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, y 16) =O;

B es fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 13) haloalquilo (C₁-C₆);

C es alquilo sustituido con fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₁ es -C(O)R₃;

R₃ es

arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) =O, 18) alquinilo (C₂-C₆), 19) -COR₆, y 20) -COOR₆;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo

(C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; o (b) -(C=O)O(O)_r_salquilo (C₁-C₈), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alquenilo (C₂-C₆); (p) -alquinilo (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alquenilo (C₂-C₆); (q) alquinilo (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆, y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀.

uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆, y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno o -[(C=O)O]_ralquilo, en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en el que el alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, alquenilo, arilalquilo, =O, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilo;

r es de 0 a 2;

s es de 0 a 1; y

p es 1 ó 2.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es piridilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, y 16) =O;

B es fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 13) haloalquilo (C₁-C₆);

C es metilfenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₁ es -C(O)R₃;
R₃ es

5 arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -CONR₆R₆, 16) alqueno (C₂-C₆), 17) =O, 18) alquino (C₂-C₆), 19) -COR₆, y 20) -COOR₆;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

15 (a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquino (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -SO₂NHR₃₆, 20) -COOR₃₆, y 21) -NHC(CN)NHR₃₆;

20 (b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquino (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -SO₂NHR₃₆, 22) -COOR₃₆, y 23) -NHC(CN)NHR₃₆;

30 (c) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquino (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆; o
35 (d) hidrógeno;

40 R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; o (b) -[(C=O)O]_ralquilo (C₁-C₈), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

45 R₂₀ es: (a) halo, (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alqueno (C₂-C₆); (p) -alquino (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

50 R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alqueno (C₂-C₆); (q) alquino (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

55 (a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alqueno (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquino (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -SO₂NHR₃₆, 20) -COOR₃₆, y 21) -NHC(CN)NHR₃₆;

60 (b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -SO₂NHR₃₆, 22) -COOR₃₆, y 23) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alqueno (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -SO₂N HR₃₆, 23) -COOR₃₆, y 24) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(d) hidrógeno;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno o -[(C=O)O]_ralquilo, en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀;

R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquilo, alquilo, alquiltio, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquilo, alqueno, arilalquilo, =O, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilo;

r es de 0 a 2; y

s es de 0 a 1.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es piridilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) haloalquilo (C₁-C₆), y 14) -COR₆;

B es fenilo, que está sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, y 13) haloalquilo (C₁-C₆); C es metilfenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀;

R₁ es -C(O)R₃;

R₃ es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 13) haloalquilo (C₁-C₆), 14) alqueno (C₂-C₆), 15) alquinilo (C₂-C₆), 16) -COR₆, y 17) -COOR₆;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 10) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₀, 11) haloalquilo (C₁-C₆), 12) alqueno (C₂-C₆), 13) -COOH, 14) alquinilo (C₂-C₆), 15) -COR₃₆, y 16) -COOR₃₆; o

(b) hidrógeno;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (t) nitro; (g) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (h) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (i) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (j) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (k) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (l) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; (m) haloalquilo (C₁-C₆); (n) alquenilo (C₂-C₆); (o) -alquinilo (C₂-C₆); (p) -COR₂₆; (q) -COOR₂₆; (r) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁; o (s) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) arilo; (h) arilalquilo; (i) heteroarilo; (j) heteroarilalquilo; (k) heterociclilo; (l) heterociclilalquilo; (m) haloalquilo (C₁-C₆); (n) alquenilo (C₂-C₆); (o) alquinilo (C₂-C₆); (p) cicloalquilo; (q) cicloalquilalquilo; (r) -COR₂₆; o (s) -COOR₂₆;

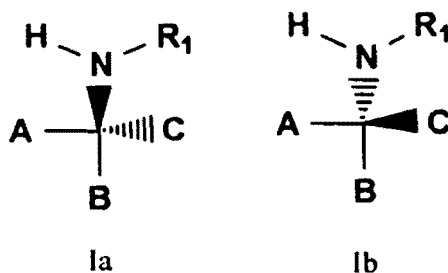
R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 10) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₄₀, 11) haloalquilo (C₁-C₆), 12) alquenilo (C₂-C₆), 13) -COOH, 14) alquinilo (C₂-C₆), 15) -COR₃₆, o 16) -COOR₃₆; o (b) hidrógeno;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₄₀; y

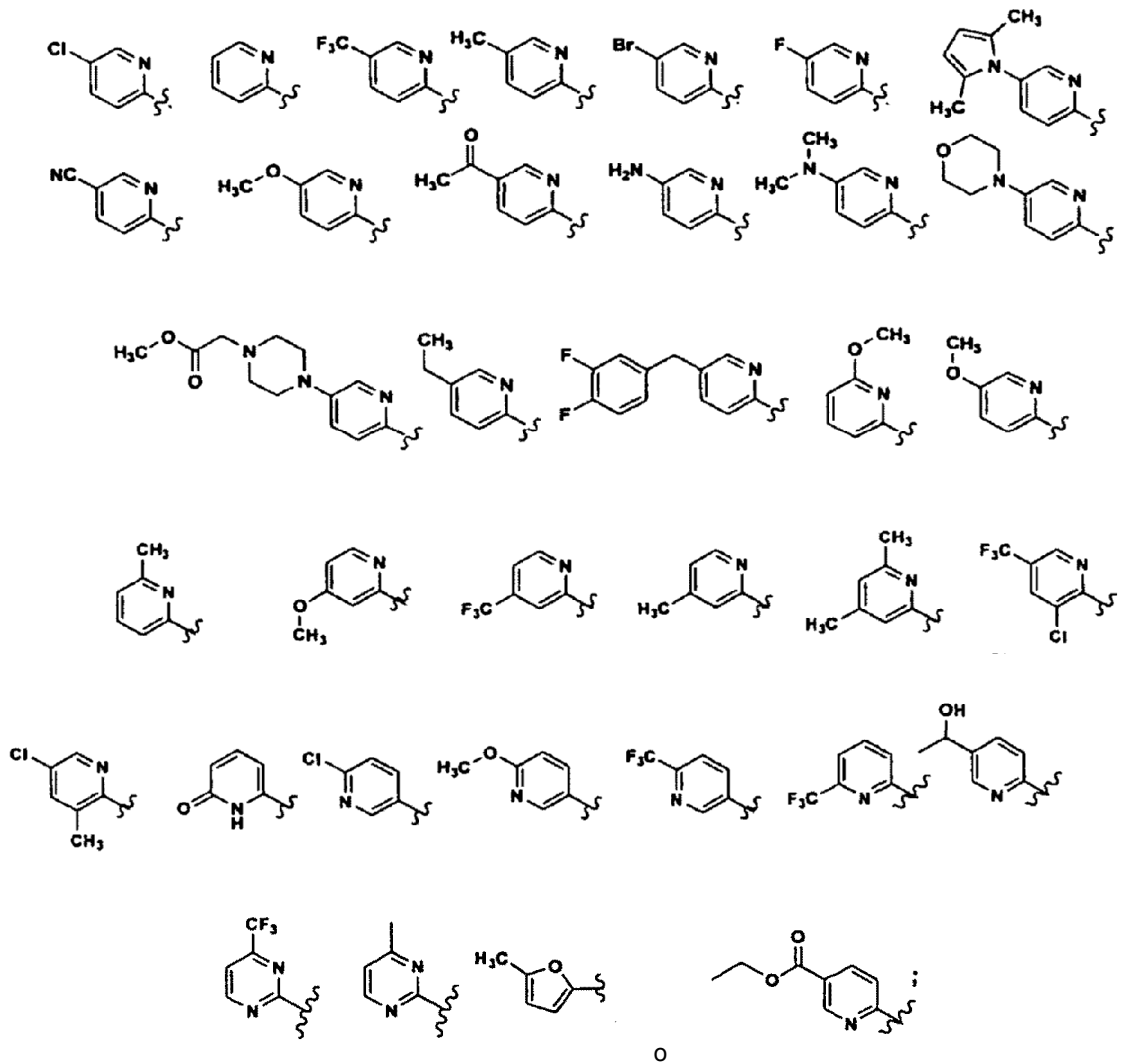
R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquilo, alquiltio, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, haloalquilo, haloalquilo, haloalquilo, alquenilo, arilalquilo, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula 1a o 1b

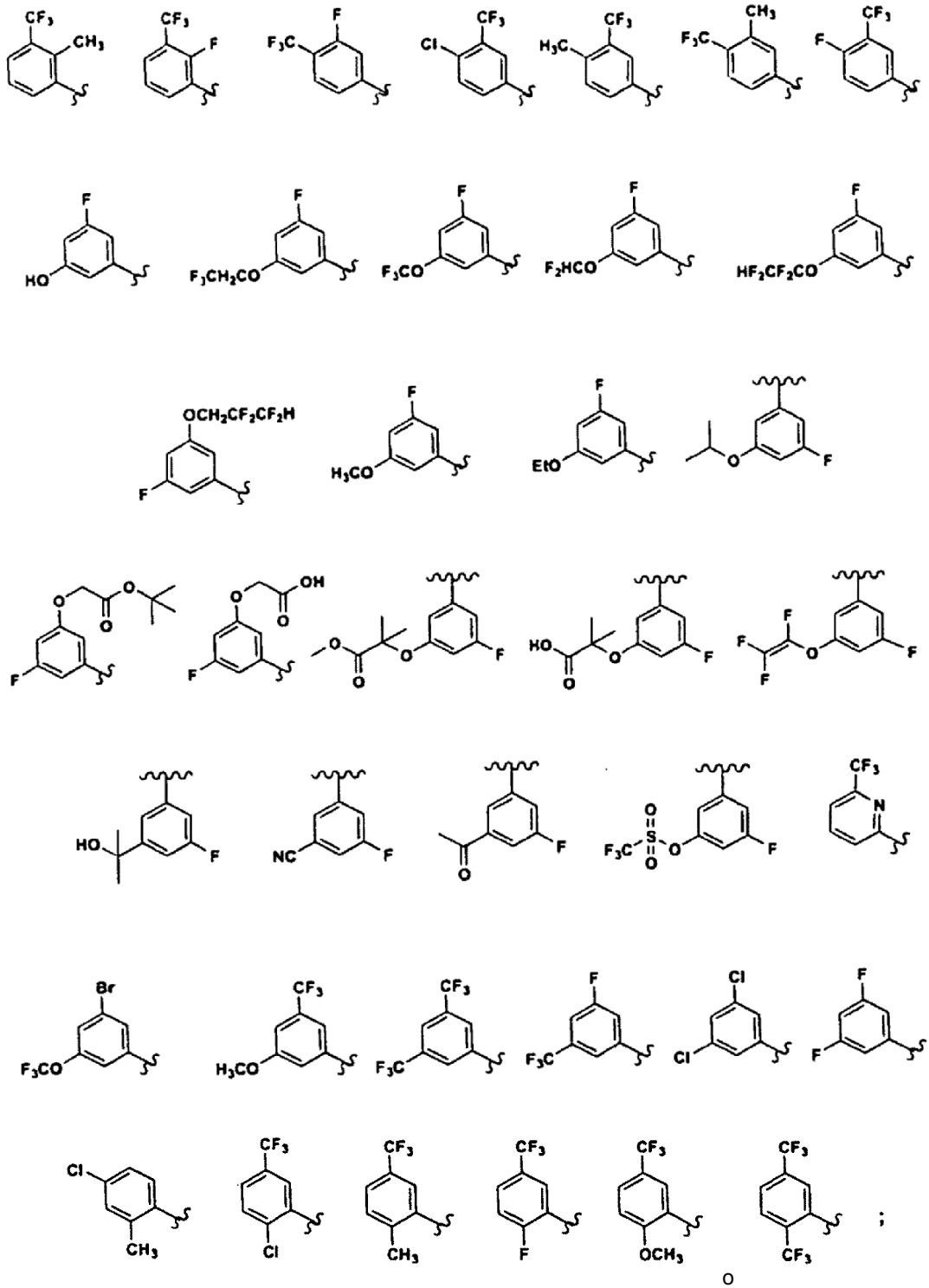


o

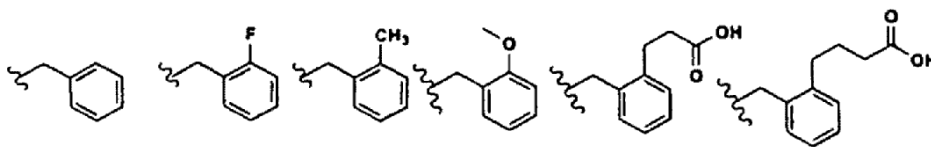
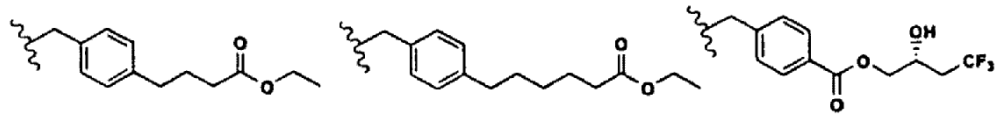
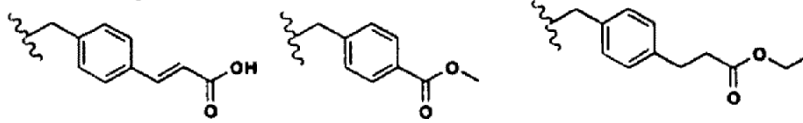
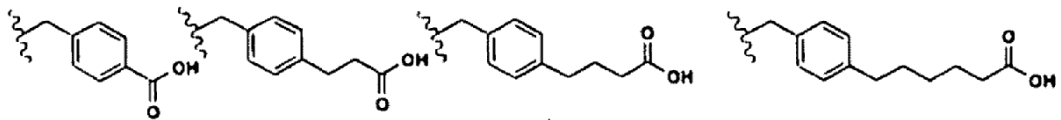
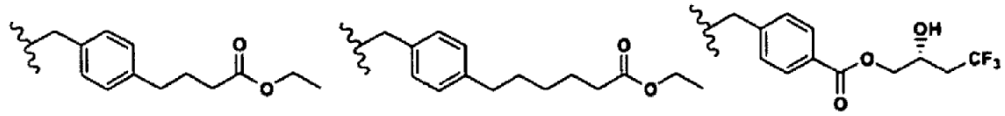
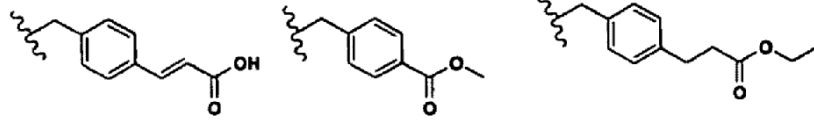
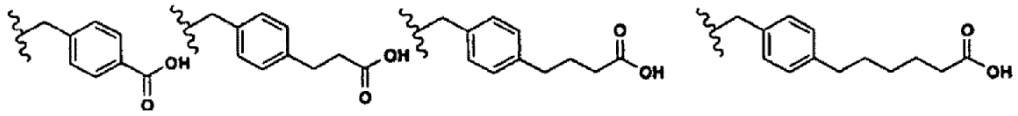
A es:

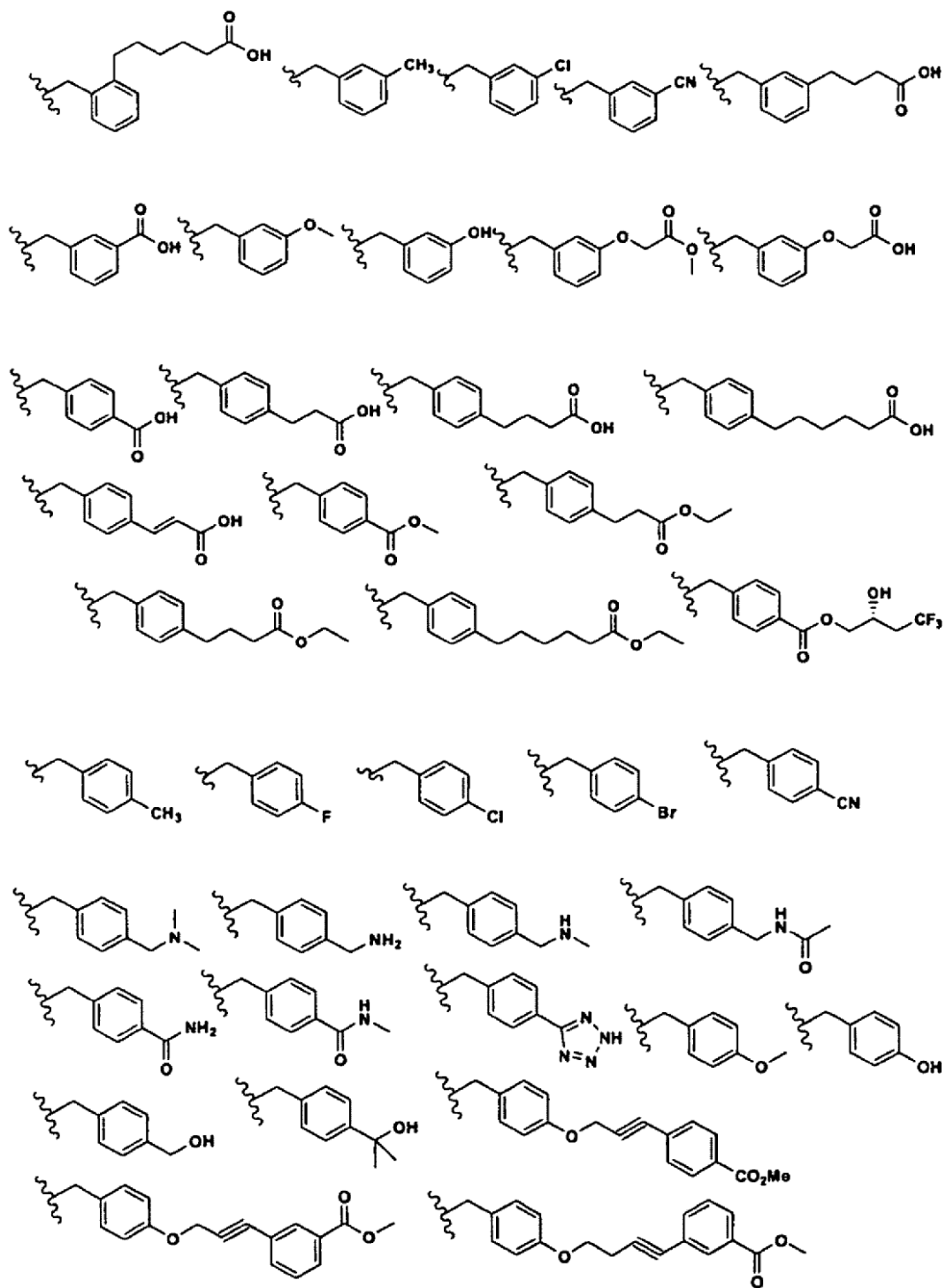


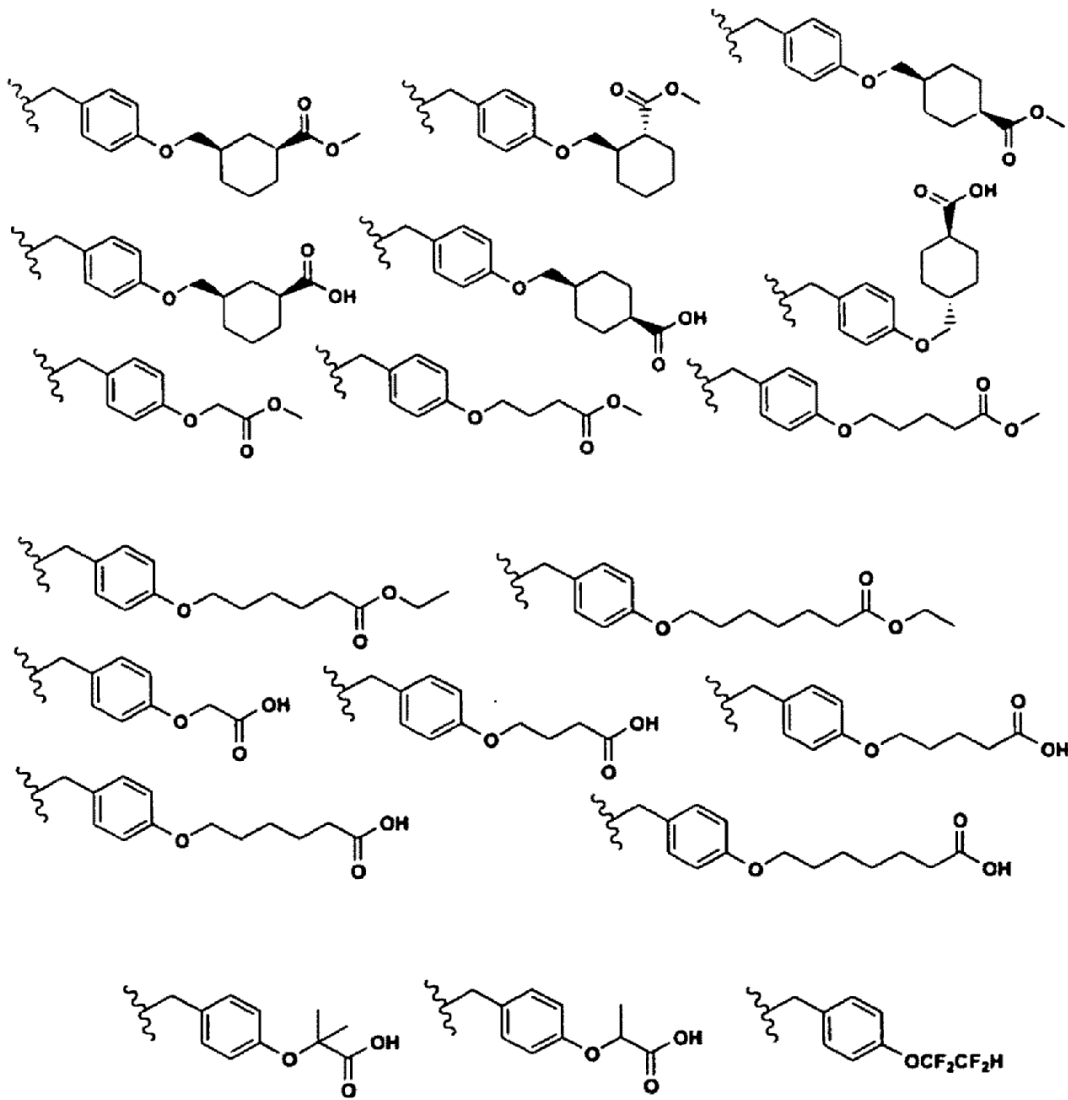
B es:



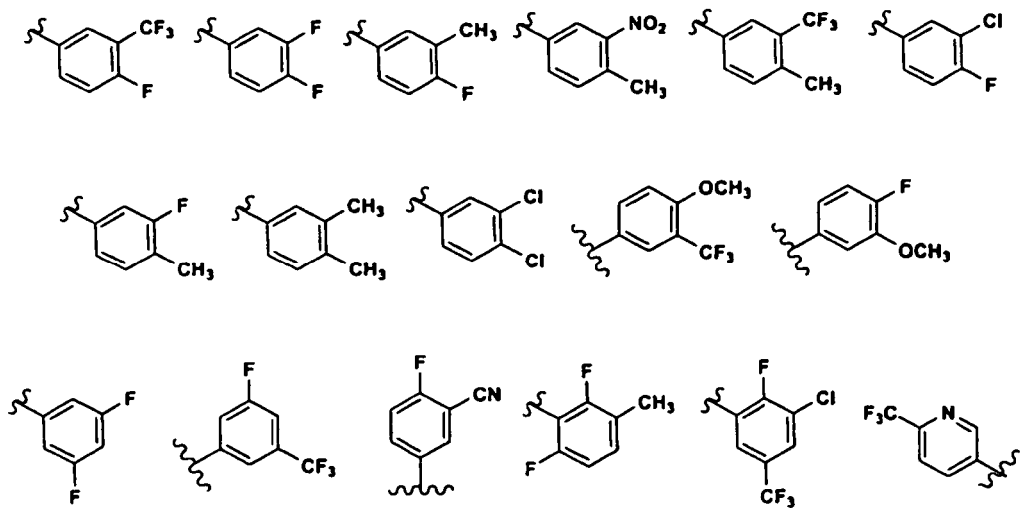
C es:

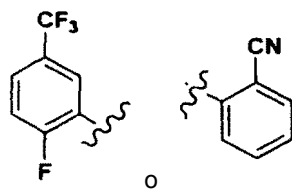
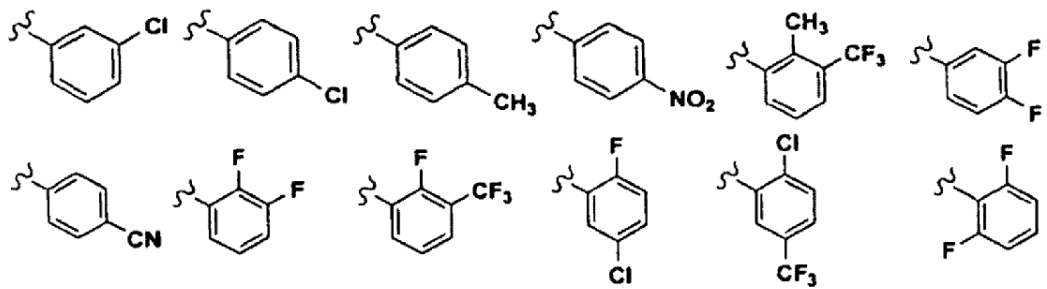
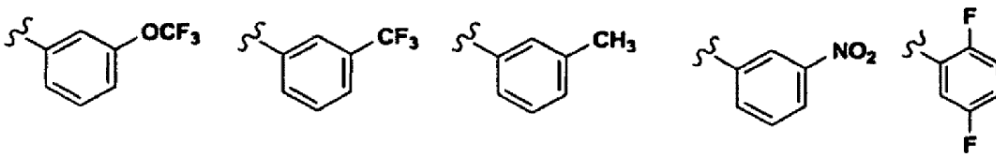
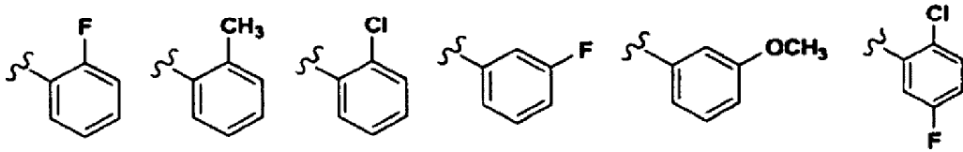
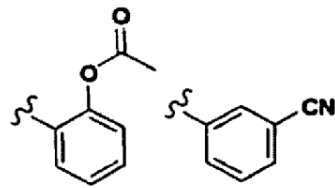
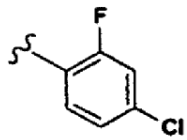
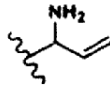
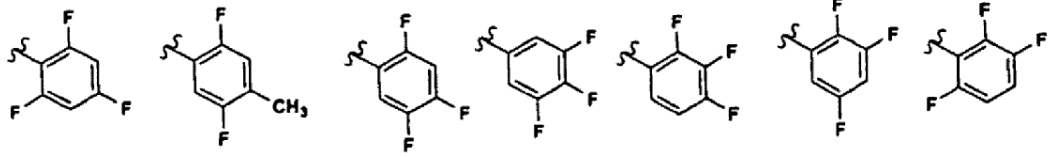




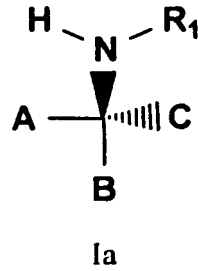


R₁ es -C(O)R₃, en la que R₃ es:



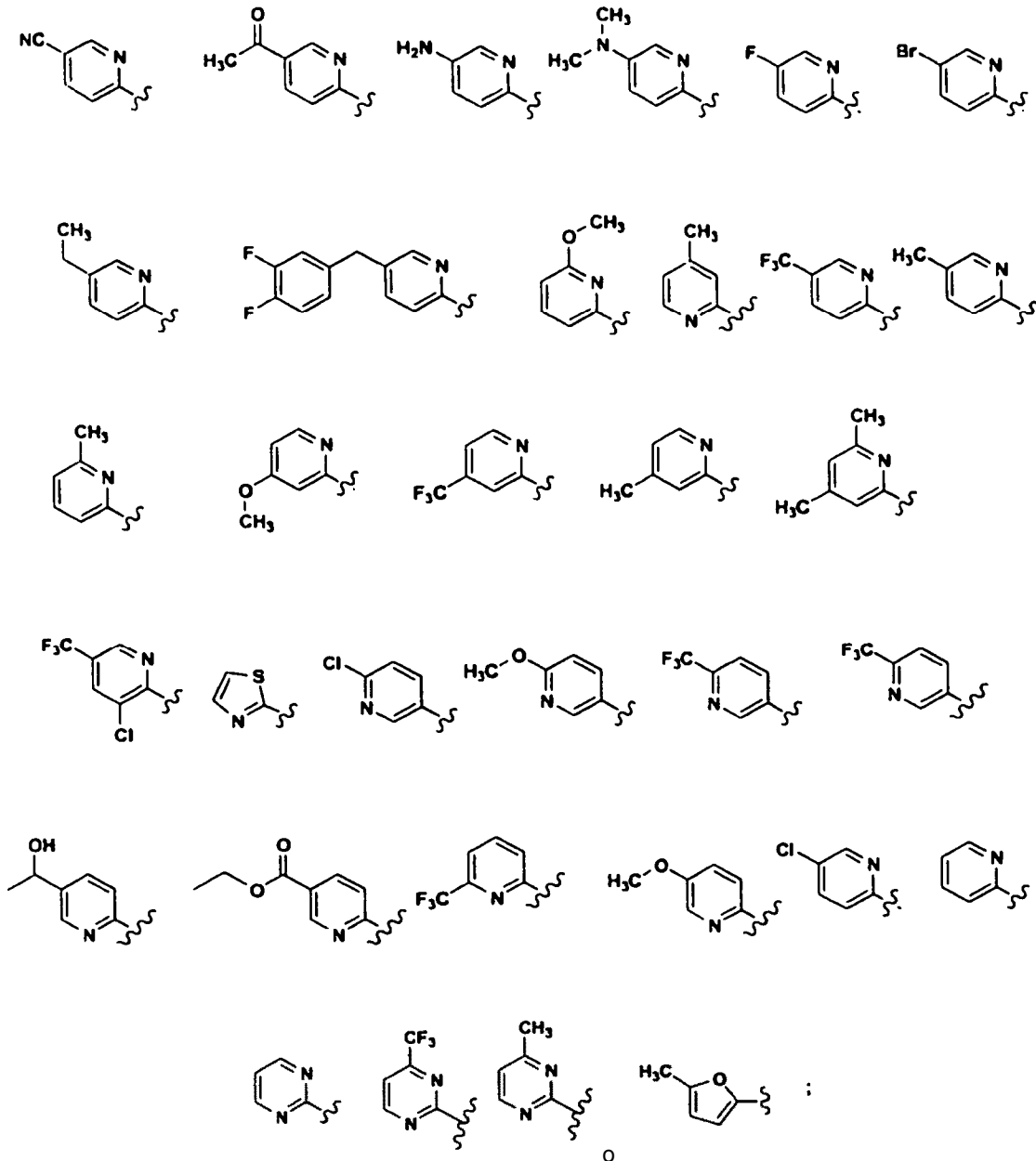


12. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula la

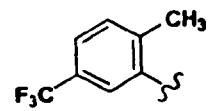
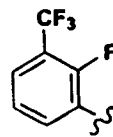
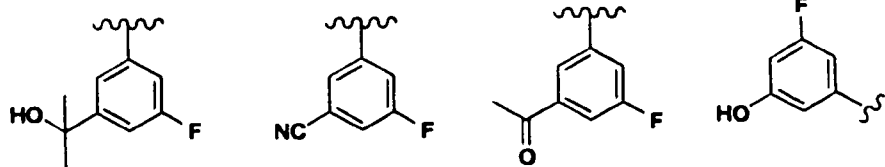
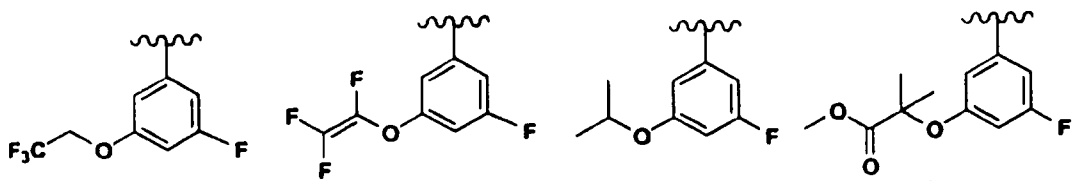
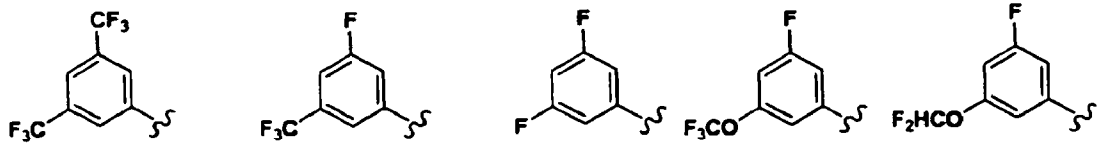
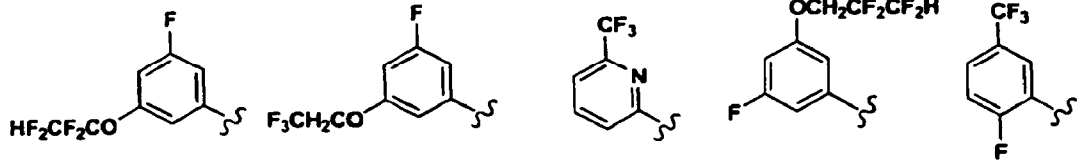
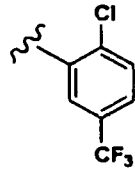


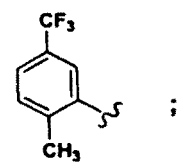
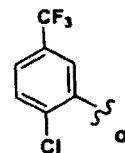
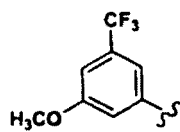
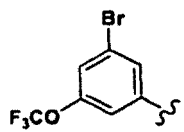
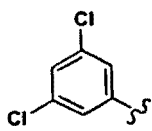
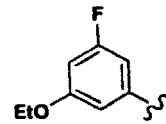
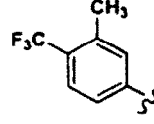
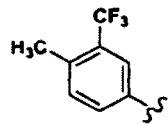
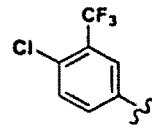
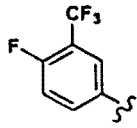
o estereoisómeros o formas de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

A es:

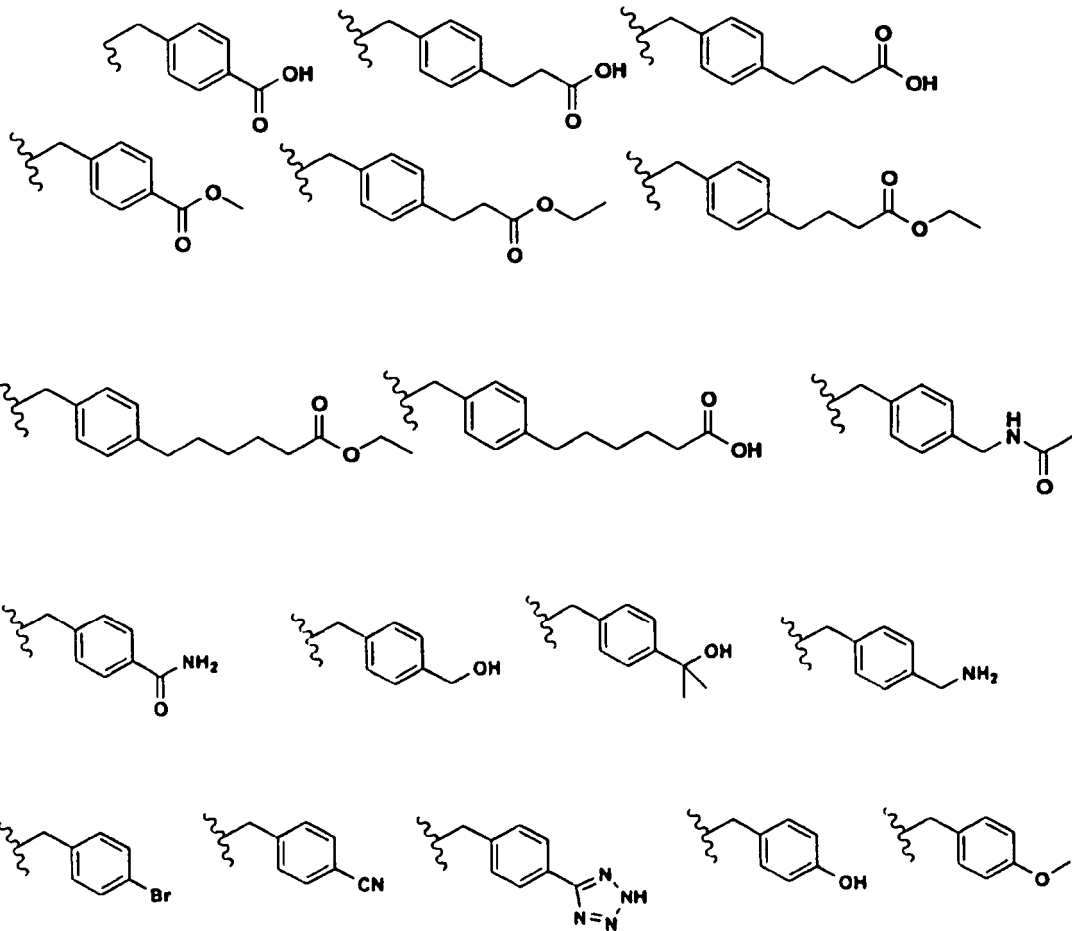


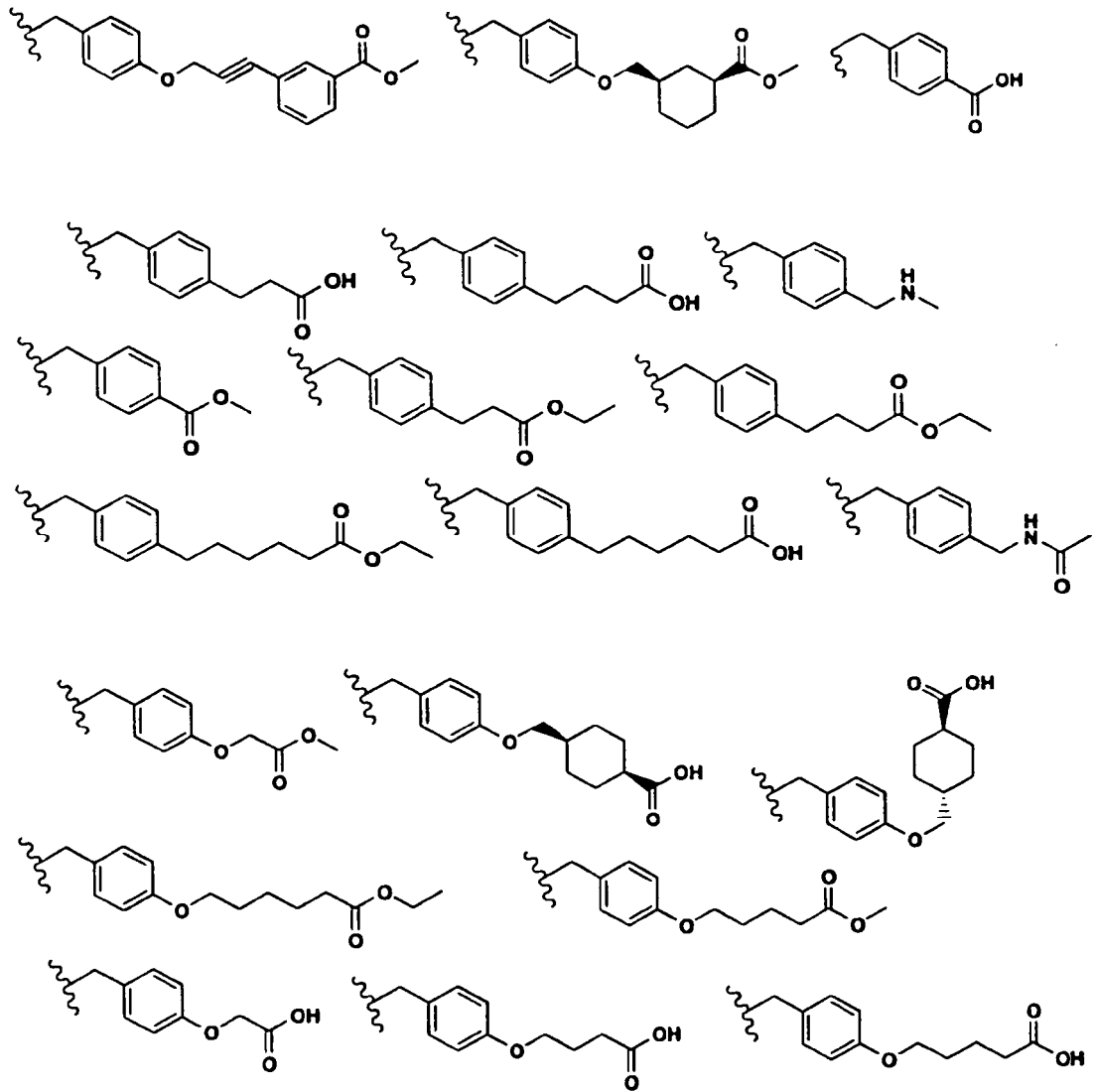
B es:

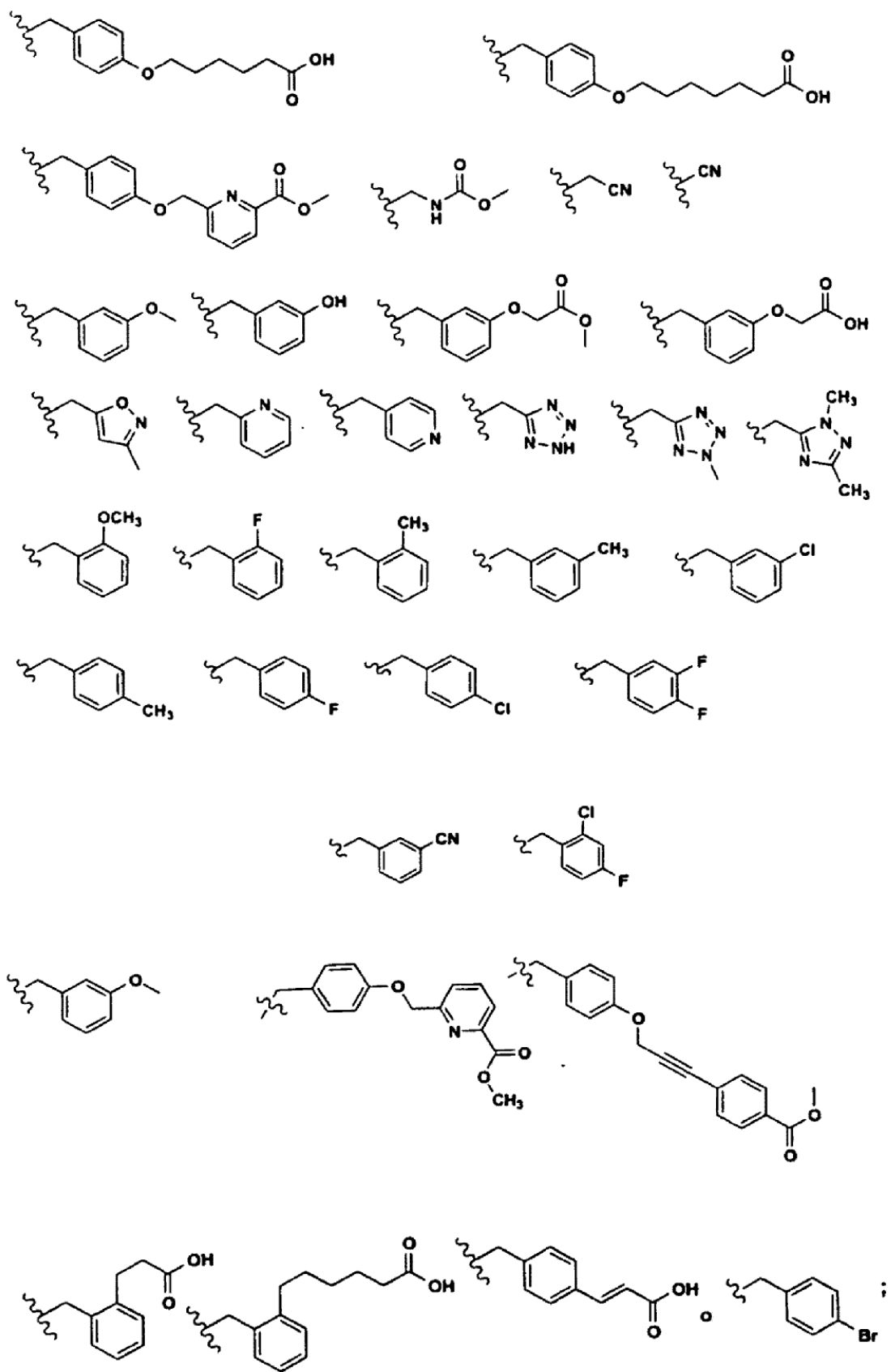




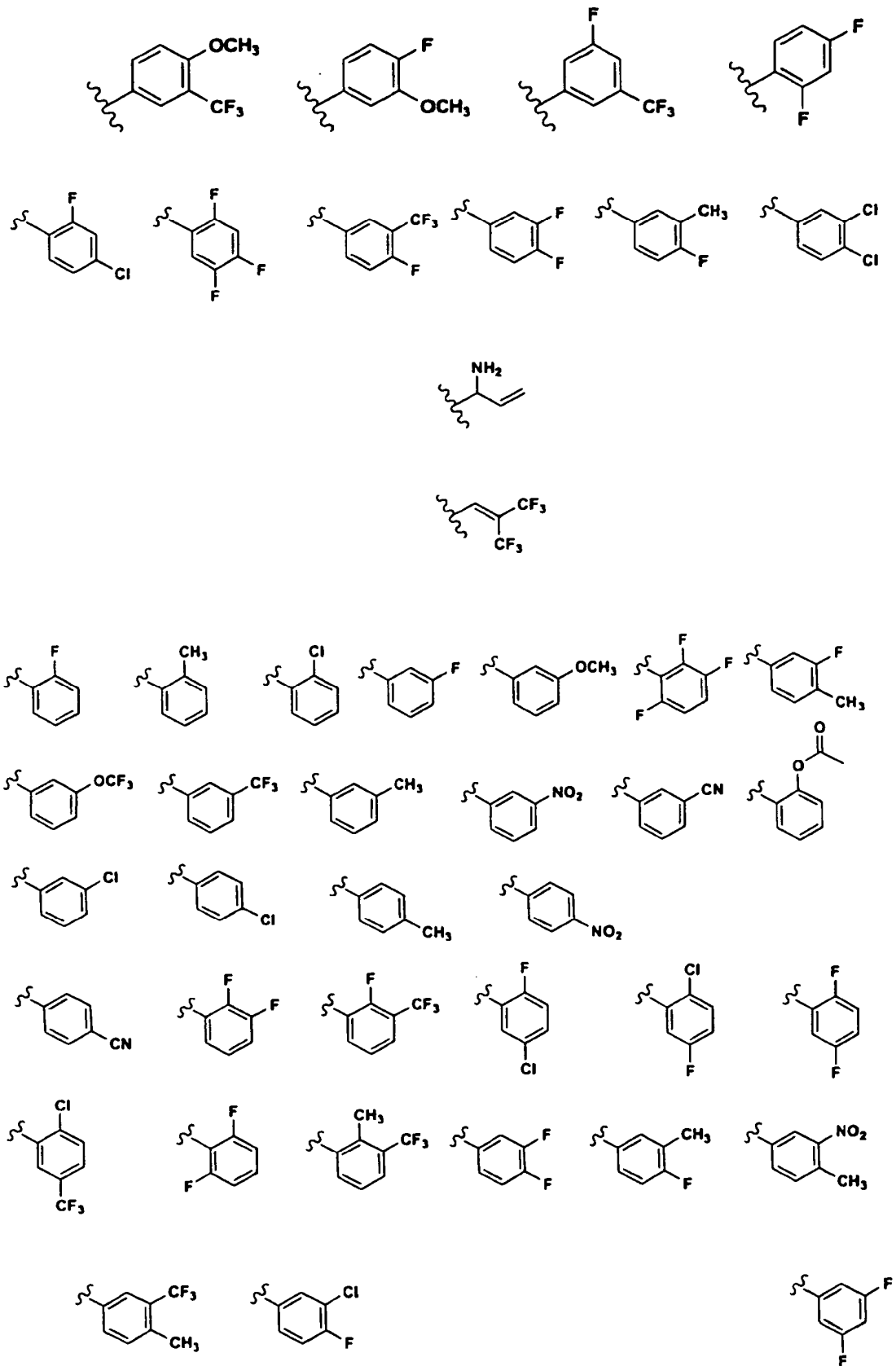
Ces:

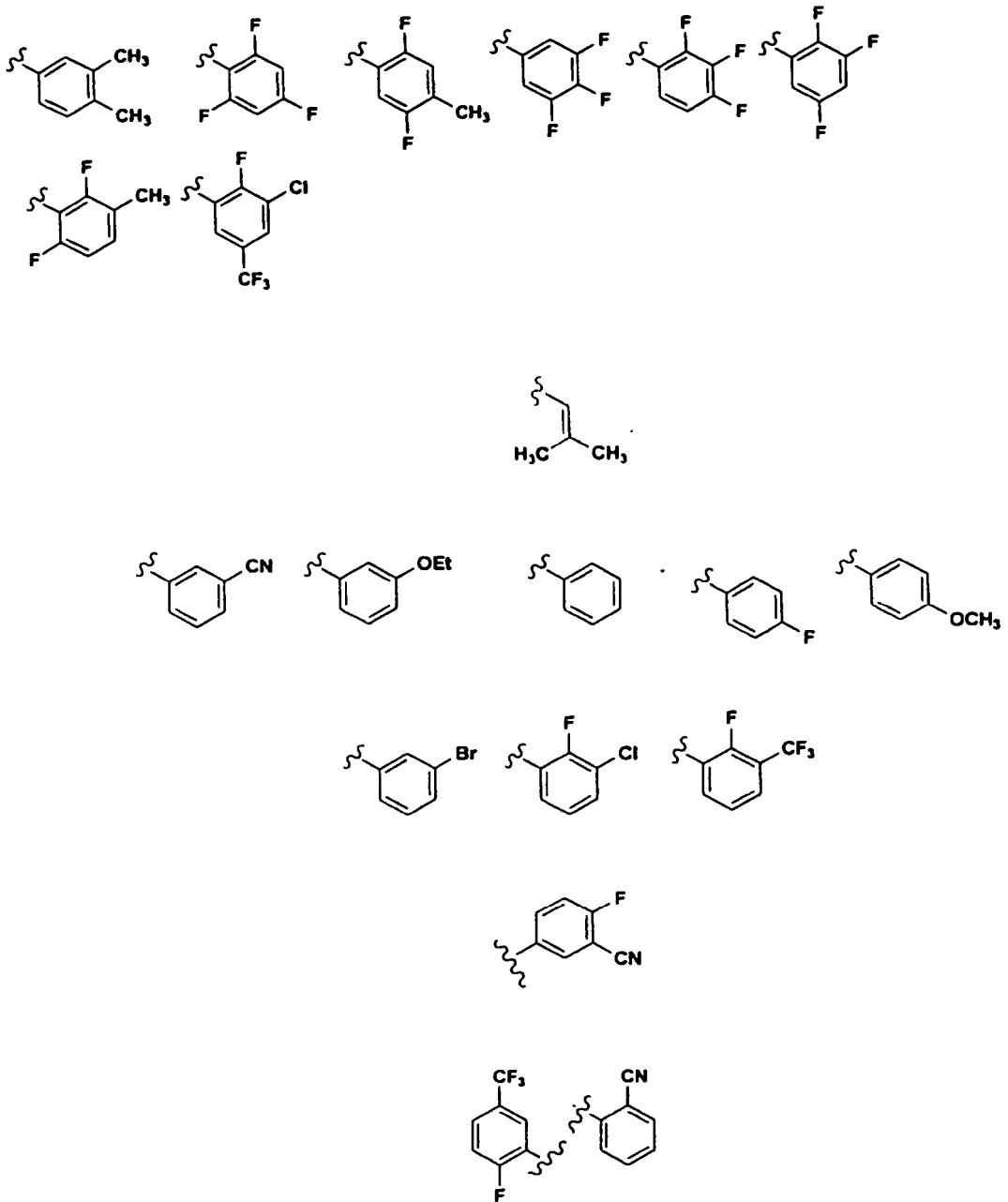




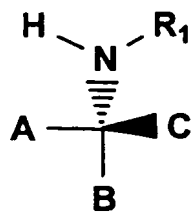


R₁ es -C(O)R₃, en la que R₃:





13. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ib

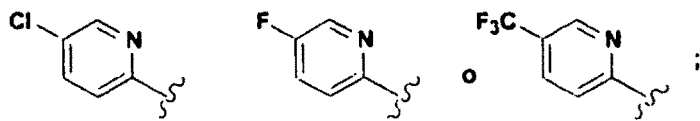


Ib

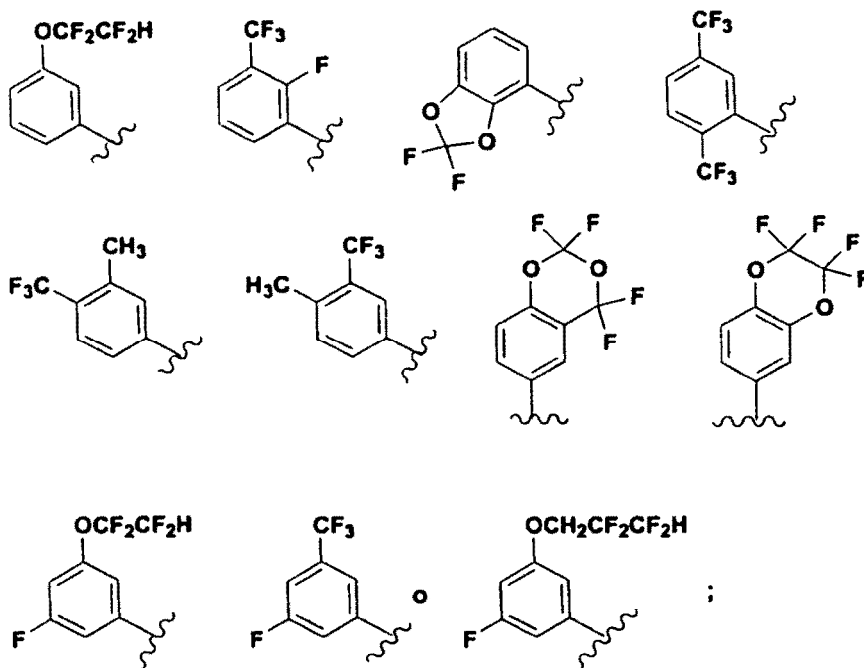
o estereoisómeros o formas de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5

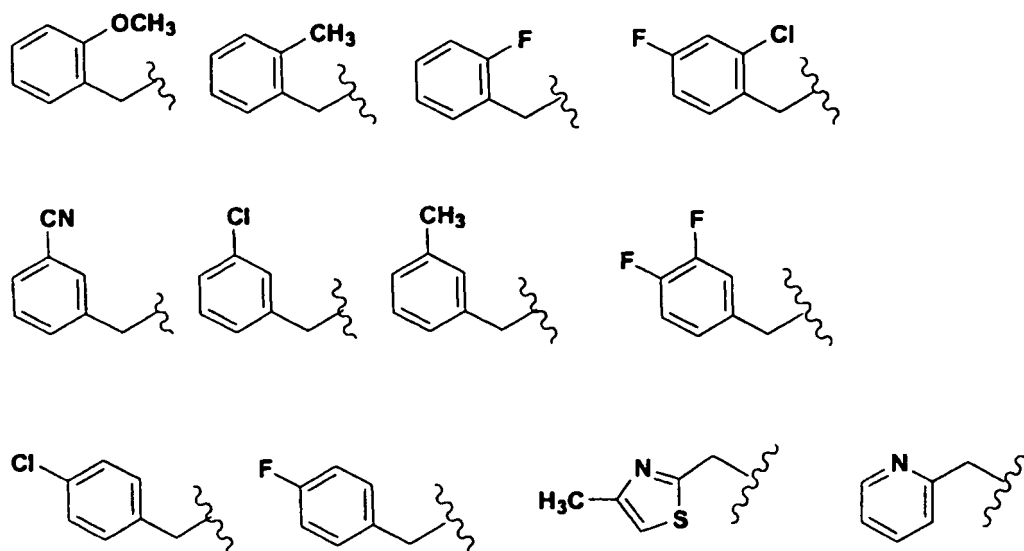
A es:

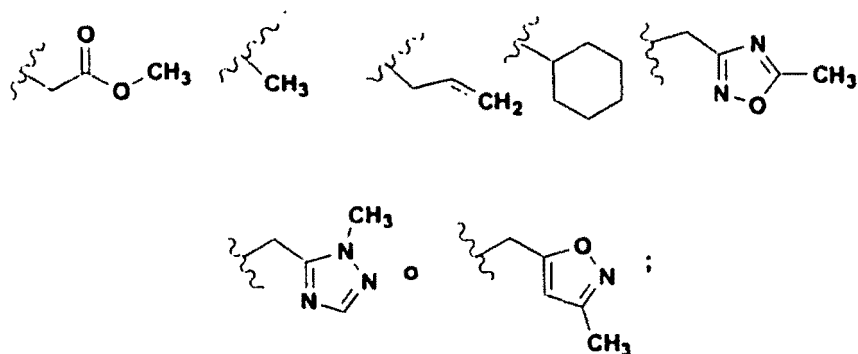


B es:

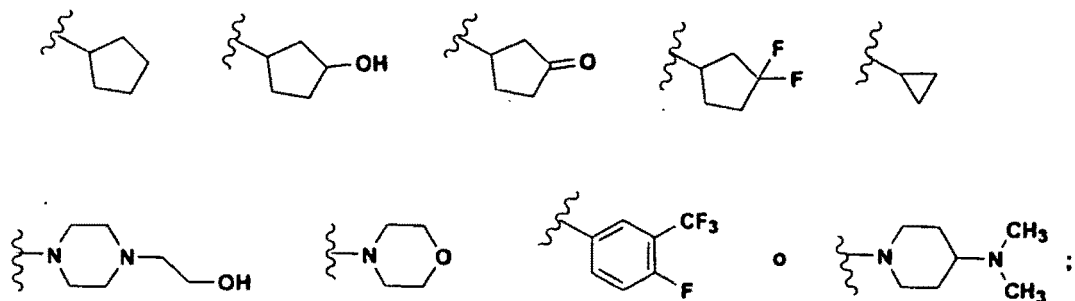


C es:





R₁ es -C(O)R₃, en la que R₃:



14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 5 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 que comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 que comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional.
- 10 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un procedimiento para inhibir la proteína de transferencia de éster de colesterol.
- 15 18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, trombosis venosa, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis tras angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.
19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de una enfermedad que requiere terapia de inhibición de la proteína de transferencia de éster de colesterol.
- 20 20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un procedimiento para inhibir la producción de lipoproteína remanente.
21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un procedimiento para elevar el nivel de colesterol HDL en un mamífero.