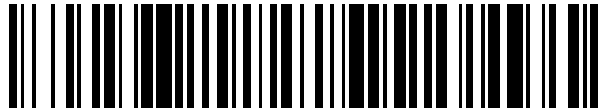


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 080**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2010 E 10712220 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2421845**

54 Título: **Compuestos antivirales y usos de los mismos**

30 Prioridad:

25.03.2009 US 163157 P

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

15.07.2013

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**ROCKWAY, TODD W.;
BETEBENNER, DAVID A.;
DEGOEY, DAVID A.;
FLENTGE, CHARLES A.;
HUTCHINSON, DOUGLAS K.;
KATI, WARREN M.;
KRUEGER, ALLAN C.;
LIU, DACHUN;
LONGENECKER, KENTON L.;
PRATT, JOHN K.;
STEWART, KENT D.;
WAGNER, ROLF y
MARING, CLARENCE, J.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 413 080 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

Compuestos antivirales y usos de los mismos.

5 **Referencia cruzada a solicitudes de patentes relacionadas**

Esta solicitud de patente reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de los EE.UU. Nº 61/163.157 (presentada el 25 de marzo de 2009).

10 **Campo de la invención**

Esta invención se dirige a: (a) compuestos y sales de los mismos que, entre otros, son útiles como inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC); (b) intermedios útiles para la preparación de tales compuestos y sales; (c) composiciones que comprenden tales compuestos y sales; (d) métodos para la preparación de tales intermedios, compuestos, sales, y composiciones; (e) métodos de uso de tales compuestos, sales, y composiciones; y (f) equipos que comprenden tales compuestos, sales, y composiciones.

Antecedentes de la invención

20 La hepatitis C es una enfermedad infecciosa viral transmitida por la sangre que está provocada por un virus hepatotrópico denominado VHC. Hasta la fecha se conocen al menos seis genotipos diferentes del VHC (con varios subtipos dentro de cada genotipo). En Norteamérica, predomina el genotipo 1a del VHC, seguido por los genotipos 1b, 2a, 2b, y 3a del VHC. En los Estados Unidos, los genotipos 1, 2, y 3 del VHC son los más habituales, y alrededor del 80% de los pacientes de hepatitis C tienen el genotipo 1 del VHC. En Europa, el genotipo 1b del VHC es el predominante, seguido por los genotipos 2a, 2b, 2c, y 3a del VHC. Los genotipos 4 y 5 del VHC se hallan casi exclusivamente en África. Como se discute más adelante, el genotipo del VHC del paciente es clínicamente importante en la determinación de la respuesta potencial del paciente a la terapia y la duración necesaria de tal terapia.

30 Una infección por VHC puede provocar la inflamación de hígado (hepatitis), que a menudo es asintomática, pero la hepatitis crónica subsiguiente puede dar como resultado cirrosis hepática (cicatrización fibrótica del hígado), cáncer de hígado, y/o insuficiencia hepática. La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 170 millones de personas están infectadas de manera crónica con VHC en todo el mundo, y aproximadamente tres a cuatro millones de personas se infectan por primera vez cada año mundialmente. Según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, aproximadamente cuatro millones de personas están infectadas con VHC en los Estados Unidos. La coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es habitual, y las tasas de infección por VHC en las poblaciones positivas para el VIH son superiores.

40 Existe una pequeña probabilidad de eliminar el virus de manera espontánea, pero la mayoría de pacientes con hepatitis C crónica no lo eliminarán sin tratamiento. Las indicaciones para el tratamiento en general incluyen una infección por VHC demostrada y análisis anormales y persistentes de la función hepática. Existen dos regímenes de tratamiento que se usan principalmente para tratar la hepatitis C: la monoterapia (mediante el uso de un agente de interferón - un interferón "convencional" o interferón PEGilado de acción más larga) y la terapia de combinación (mediante el uso de un agente de interferón y ribavirina). El interferón, que se inyecta en el torrente sanguíneo, funciona reforzando la respuesta inmunitaria hacia el VHC; y ribavirina, que se toma oralmente, se cree que funciona impidiendo la replicación del VHC. Tomada por sí sola, la ribavirina no reduce de manera eficaz los niveles de VHC, pero una combinación interferón/ribavirina es más eficaz que el interferón solo. En general, la hepatitis C se trata con una combinación de interferón alfa PEGilado y ribavirina durante un periodo de 24 ó 48 semanas, dependiendo del genotipo del VHC.

50 El objetivo del tratamiento es la respuesta viral sostenida, lo que significa que el VHC no sea medible en la sangre después de haber completado la terapia. Tras el tratamiento con una combinación de interferón alfa PEGilado y ribavirina, las tasas de curación sostenida (respuesta viral sostenida) de alrededor del 75% o mejores se dan en personas con los genotipos 2 y 3 del VHC a las 24 semanas de tratamiento, alrededor del 50% en aquellos con el genotipo 1 del VHC con 48 semanas de tratamiento, y alrededor del 65% en aquellos con el genotipo 4 del VHC en 48 semanas de tratamiento.

60 El tratamiento puede ser físicamente exigente, en particular para aquellos con un historial previo de abuso de drogas o alcohol, debido a que tanto el interferón como la ribavirina tienen numerosos efectos secundarios. Los efectos secundarios habituales asociados al interferón incluyen síntomas similares a la gripe, fatiga extrema, náuseas, pérdida del apetito, problemas de tiroides, glucemia elevada, pérdida de pelo, y reacciones cutáneas en el sitio de inyección. Los posibles efectos secundarios graves asociados al interferón incluyen psicosis (p.ej., comportamiento suicida), problemas de corazón (p.ej., ataque al corazón, tensión arterial baja), lesiones en otros órganos internos, problemas hematológicos (p.ej., recuentos hematológicos reducidos hasta niveles peligrosamente bajos), y una enfermedad autoinmunitaria nueva o que empeora (p.ej., artritis reumatoide). Los efectos secundarios asociados a ribavirina incluyen anemia, fatiga, irritabilidad, erupción cutánea, congestión nasal, sinusitis, y tos. La ribavirina

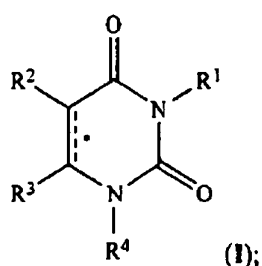
puede provocar también defectos congénitos, por lo que se debe evitar el embarazo en las pacientes y en las parejas de los pacientes durante el tratamiento y durante seis meses después.

5 Algunos pacientes no completan el tratamiento debido a los efectos secundarios graves discutidos anteriormente; otros pacientes (pacientes que no responden) siguen teniendo niveles medibles de VHC a pesar del tratamiento; y otros pacientes (pacientes que recaen) "eliminan" el virus durante la terapia, pero el virus vuelve cierto tiempo después de la finalización del régimen de tratamiento. Así, sigue existiendo la necesidad de compuestos alternativos, composiciones, y métodos de tratamiento (usados en combinación con o en lugar de un agente de interferón y/o

10 ribavirina) para mitigar los síntomas de la hepatitis C, por lo que se proporciona un alivio parcial o completo. Se describen compuestos (que incluyen las sales de los mismos), composiciones, y métodos de tratamiento que abordan en general dicha necesidad.

Sumario de la invención

15 Esta invención se dirige a compuestos que corresponden en estructura a la fórmula (I):



20 En la fórmula (I):

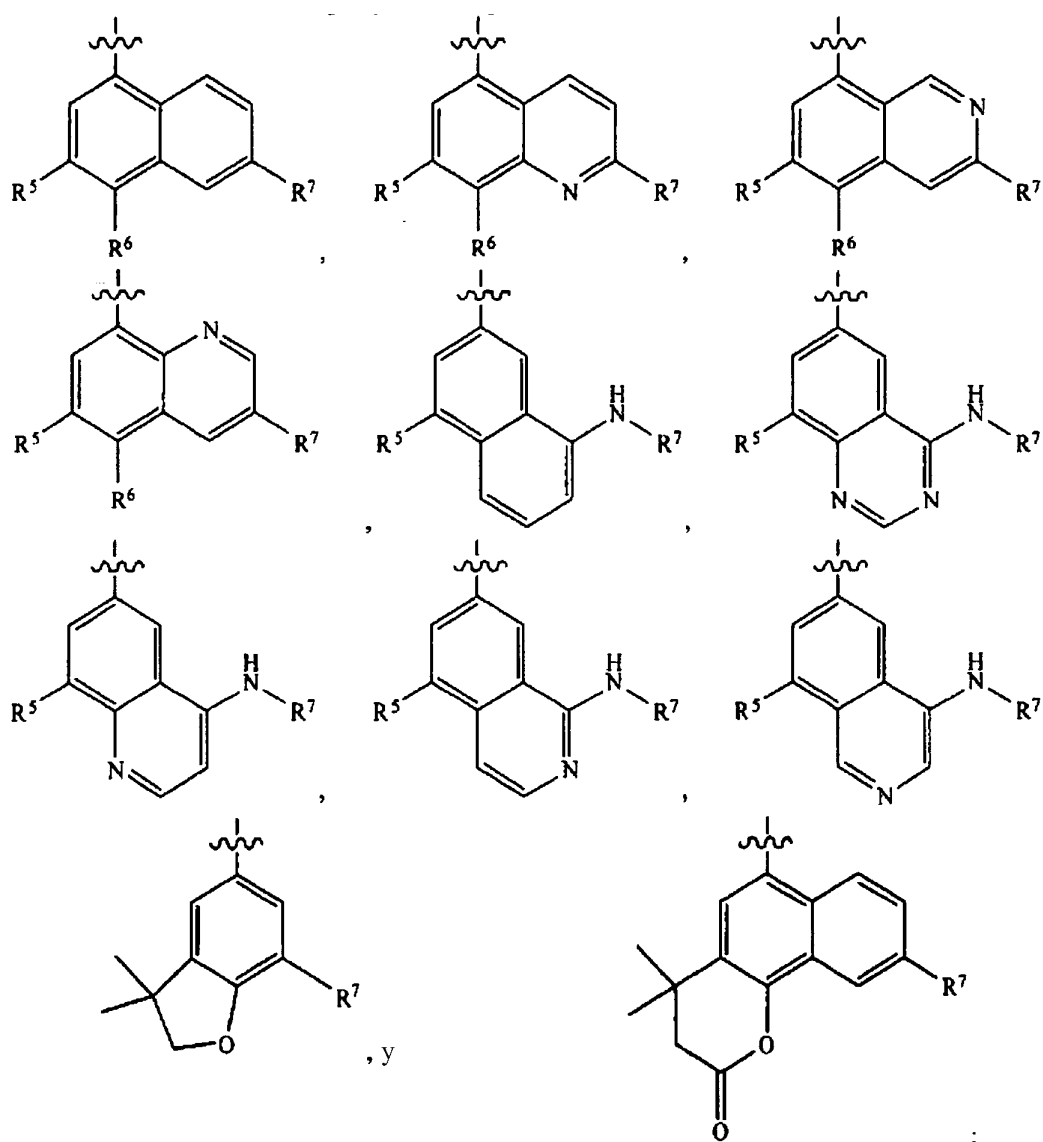
---* se selecciona del grupo que consiste en un enlace simple carbono-carbono y un enlace doble carbono-carbono;

25 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y grupo protector de nitrógeno;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, metilo, ciclopropilo, y ciclobutilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, y metilo;

30 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en



R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

5

(a) el amino, aminocarbonilo, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilo, o

10

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple, y

(b) el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, y alquilsulfonilo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, alquilo, amino, alquiloxi, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

15

el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo, y heterociclilalquilo, o

20

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple, y

25

(c) el carbociclilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, oxo, nitro, ciano, azido,

hidroxi, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con:

5 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o

10 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfonilo, amino, carbocicilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, y halógeno;

15 R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbociclilo C_5-C_6 , heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo de 2 anillos condensados, y heterociclilo de 2 anillos condensados, en los que:

20 el carbociclilo C_5-C_6 , heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo de 2 anillos condensados, y heterociclilo de 2 anillos condensados están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , y R^K ;

25 cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxi, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, azido, y aldehído, en el que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo;

30 cada R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo, en los que:

35 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxi, halógeno, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

40 el amino, imino, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo, y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxi, y alquiloxi, en los que:

45 la porción amino del alquilsulfonilamino está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo;

50 cada R^G se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, en los que:

55 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxi, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

60 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo;

65 cada R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo, en los que:

70 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxi, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

75 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo;

cada R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo, y heterocicililcarbonilo, en los que:

5 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, y alquinilcarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbocicililo, heterocicililo, ciano, y aminocarbonilo, y

10 (b) el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloalquilo, carbocicililo, heterocicililo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino, en los que:

15 el carbocicililo y heterocicililo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, y oxo;

cada R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicililsulfonilamino, heterocicililsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, y alquinilsulfonilaminoimino, en los que:

20 (a) la porción amino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicililalquilo, heterocicililalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquilo, alquilcarbonilalquilo, y alquilsulfonilo, en los que:

25 (1) la porción carbocicililo del carbocicililalquilo y la porción heterocicililo del heterocicililalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halógeno, nitro, ciano, azido, oxo, y amino, y

30 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo,

35 (b) la porción alquilo, alquenilo, y alquinilo de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbocicililo, heterocicililo, y ciano, en los que:

40 el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, y alquiniloxi, en los que:

45 el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo;

(c) las porciones carbocicililo y heterocicililo de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halógeno, nitro, ciano, azido, y amino, en los que:

50 el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo; y

cada R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo, en los que:

55 (a) el alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbocicililo, heterocicililo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

60 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo; y

65 (b) el aminosulfonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo.

Esta invención se dirige también a las sales (que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la invención.

5 Esta invención se dirige también a composiciones (que incluyen las composiciones farmacéuticas) que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Esta invención se dirige también a equipos que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10 Se describen métodos de uso de los compuestos, sales, composiciones, y/o equipos de la invención, por ejemplo, para inhibir la replicación de un virus de ARN (que incluye el VHC), para tratar una enfermedad tratable mediante la inhibición de la ácido ribonucleico (ARN) polimerasa del VHC (que incluye la hepatitis C).

15 Esta invención se dirige también al uso de uno o más compuestos y/o sales de la invención para preparar un medicamento. El medicamento puede comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, el medicamento es útil para el tratamiento de la hepatitis C.

20 Los beneficios adicionales de la invención de los solicitantes serán evidentes para un experto en la técnica a partir de la lectura de esta solicitud de patente.

Descripción detallada de la invención

25 Esta descripción detallada pretende solamente informar a otros expertos en la técnica de la invención de los solicitantes, sus principios, y su aplicación práctica de manera que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, ya que pueden ser más adecuadas para las necesidades de un uso particular. Esta descripción y sus ejemplos específicos tienen un propósito ilustrativo solamente. Esta invención, por lo tanto, no se limita a las realizaciones descritas en esta solicitud de patente, y se puede modificar de manera diversa.

30 A. Definiciones.

35 El término "alquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene en general de 1 a alrededor de 20 átomos de carbono, más en general de 1 a alrededor de 8 átomos de carbono, y aún más en general de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, y hexilo. Como en esta definición, a lo largo de esta descripción detallada los solicitantes proporcionan ejemplos ilustrativos. La provisión de tales ejemplos ilustrativos no se debería interpretar como si los ejemplos ilustrativos proporcionados fueran las únicas opciones disponibles para un experto en la técnica.

40 El término "alqueno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles, y en general de 2 a alrededor de 20 átomos de carbono, más en general de 2 a alrededor de 8 átomos de carbono, y aún más en general de 2 a alrededor de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y 3-butenilo.

45 El término "alquino" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples, y en general de 2 a alrededor de 20 átomos de carbono, más en general de 2 a alrededor de 8 átomos de carbono, y aún más en general de 2 a alrededor de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo, y 3-butinilo.

50 El término "carbociclilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalqueno"), o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo (los "átomos del anillo" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser un anillo simple, que en general contiene de 3 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de tales carbociclicos de anillo simple incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y fenilo. Un carbociclilo puede ser de manera alternativa 2 ó 3 anillos condensados entre sí, tales como naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantrenilo, y decalinilo.

55 El término "cicloalquilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquilo puede ser un anillo de carbono simple, que contiene en general de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de cicloalquilos de anillo simple incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Un cicloalquilo puede ser de manera alternativa 2 ó

3 anillos de carbono condensados entre sí, tal como decalinilo.

El término "arilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un carbociclilo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, e indenilo.

En ciertos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (p.ej., alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo) se indica mediante el prefijo "C_x-C_y", en el que x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Así, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como ilustración adicional, cicloalquilo C₃-C₆ significa un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.

El término "hidrógeno" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un radical hidrógeno, y se puede representar como -H.

El término "hidroxi" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa -OH.

El término "nitro" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa -NO₂.

El término "ciano" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa -CN, que también se puede representar como -C≡N.

El término "ceto" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un radical oxo, y se puede representar como =O.

El término "carboxi" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa -C(O)-OH.

El término "amino" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa -NH₂.

El término "imino" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa =NH.

El término "aminoimino" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa =NNH₂.

El término "halógeno" o "halo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un radical flúor (que se puede representar como -F), radical cloro (que se puede representar como -Cl), radical bromo (que se puede representar como -Br), o radical yodo (que se puede representar como -I).

Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono o nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Así, por ejemplo, hidrógeno, halógeno, y ciano no se ajustan a esta definición. Además, un átomo de azufre en un heterociclilo que contiene tal átomo es sustituible con uno o dos sustituyentes oxo.

Si un sustituyente se describe como "sustituido", hay un radical distinto de hidrógeno en el lugar de un radical hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Como ilustración, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical fluoro, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales fluoro. Se debería reconocer que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical distinto de hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique de otra manera).

Si un sustituyente se describe como "sustituido opcionalmente", el sustituyente puede estar (1) sin sustituir o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como sustituido opcionalmente con hasta un número particular de radicales distintos de hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) sin sustituir; o (2) sustituido con hasta ese número particular de radicales distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, el que sea menor. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo sustituido opcionalmente con hasta 3 radicales distintos de hidrógeno, cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría sustituido opcionalmente con hasta solamente tantos radicales distintos de hidrógeno como el heteroarilo tenga posiciones sustituibles. Como ilustración, tetrazolilo (que tiene solamente una posición sustituible) estaría sustituido opcionalmente con hasta un radical distinto de hidrógeno. Como ilustración adicional, si un nitrógeno de un amino se describe como sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, un nitrógeno de un amino primario estará sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, mientras un nitrógeno de un amino secundario estará sustituido opcionalmente con hasta solamente 1 radical distinto de hidrógeno.

Esta solicitud de patente usa los términos "sustituyente" y "radical" de manera intercambiable.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo en el que al menos un radical hidrógeno está sustituido con un radical halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen

clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debería reconocer que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique de otra manera).

- 5 El prefijo "perhalo" indica que todos los radicales hidrógeno del sustituyente al que está unido el prefijo están sustituidos con radicales halógeno seleccionados independientemente, es decir, cada radical hidrógeno del sustituyente está sustituido con un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo identificará en general el radical halógeno. Así, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que todos los radicales hidrógeno del sustituyente al que está unido el prefijo están sustituidos con un radical flúor. Como ilustración, el término "perfluoroalquilo" significa un sustituyente alquilo en el que un radical flúor está en el lugar de cada uno de los radicales hidrógeno.

El término "carbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-C(O)-$.

- 15 El término "aminocarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-C(O)-NH_2$.

El término "oxi" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un sustituyente éter, y se puede representar como $-O-$.

- 20 El término "alquiloxi" o "alcoxi" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un sustituyente alquiléter, es decir, $-O-$ alquilo. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen metoxi ($-O-CH_3$), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi.

El término "alquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-alquilo C(O)$.

- 25 El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-C(O)-alquil-NH_2$.

El término "alquiloxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $C(O)-O-$ alquilo.

- 30 El término "carbociclicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-C(O)-$ carbociclilo.

De forma similar, el término "heterociclicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-C(O)-$ heterociclilo.

- 35 El término "carbocicliclilalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-C(O)-alquil-$ carbocicliclilo.

De forma similar, el término "heterocicliclilalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-C(O)-alquil-$ heterocicliclilo.

- 40 El término "carbocicliloxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-C(O)-O-$ carbocicliclilo.

El término "carbocicliclilalquiloxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-C(O)-O-$ alquil-carbocicliclilo.

- 45 El término "tio" o "tia" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un sustituyente tiaéter, es decir, un sustituyente éter en el que un átomo de azufre divalente está en el lugar del átomo de oxígeno del éter. Tal sustituyente se puede representar como $-S-$. Así, por ejemplo, "alquil-tio-alquilo" significa alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).

- 50 El término "tiol" o "sulfhidrilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un sustituyente sulfhidrilo, y se puede representar como $-SH$.

- 55 El término "(tiocarbonilo)" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa un carbonilo en el que el átomo de oxígeno se ha sustituido con un azufre. Tal sustituyente se puede representar como $-C(S)-$.

El término "sulfonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-S(O)_2-$.

- 60 El término "aminosulfonilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-S(O)_2-NH_2$.

El término "sulfinilo" o "sulfóxido" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa $-S(O)-$.

- 65 El término "heterocicliclilo" (solo o en combinación con otro(s) términos(s)) significa una estructura de anillo saturado (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturado (es decir, "heterocicloalqueno"), o completamente insaturado (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), y el resto de átomos del anillo se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre.

Un heterociclilo puede ser un anillo simple, que contiene en general de 3 a 7 átomos en el anillo, más en general de 3 a 6 átomos en el anillo, y aún más en general 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de heterociclilos de anillo simple incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolínilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (que incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (que incluye 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (que incluye 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolano, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (que incluye piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo), o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (que incluye 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (que incluye 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (que incluye 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (que incluye 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo, o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

Un heterociclilo puede tener de manera alternativa 2 ó 3 anillos condensados entre sí, tales como, por ejemplo, indolizínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (que incluye pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, o pirido[4,3-b]-piridinilo), y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilos de anillos condensados incluyen heterociclilos benzo-condensados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indolenilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazinilo (que incluye quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (que incluye cinolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (que incluye cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (que incluye 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, o 3,1,4-benzoxazinilo), y bencisoxazinilo (que incluye 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo).

La expresión heterociclilo de "2 anillos condensados" (sola o en combinación con otro(s) término(s)) significa un heterociclilo saturado, parcialmente saturado, o arilo que contiene 2 anillos condensados. Los ejemplos de heterociclilos de 2 anillos condensados incluyen indolizínilo, quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzoxazolilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, y tetrahidroisoquinolinilo.

El término "heteroarilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Un heteroarilo puede ser un anillo simple o 2 ó 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillos de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes de anillos de 5 miembros tales como imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillos condensados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purínilo, y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, y benzoxazinilo.

Un prefijo unido a un sustituyente multi-componente solamente es aplicable al primer componente. Como ilustración, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Así, el sufijo C₁-C₆ de alquil C₁-C₆-cicloalquilo significa que el componente alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el sufijo C₁-C₆ no describe el componente cicloalquilo. Como ilustración adicional, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que solamente el componente alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si la sustitución con halógeno se puede dar de manera alternativa o adicional en el componente alquilo, el sustituyente se describiría entonces como "alcoxialquilo sustituido con halógeno" en vez de "haloalcoxialquilo". Y finalmente, si la sustitución con halógeno se puede dar solamente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría como "alcoxihaloalquilo".

Si los sustituyentes se describen como "seleccionados independientemente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Cada sustituyente, por lo tanto, puede ser idéntico o diferente de el/los otro(s) sustituyente(s).

Cuando se usan palabras para describir un sustituyente, el componente descrito más a la derecha del sustituyente es el componente que tiene la valencia libre.

Cuando se usa una fórmula química para describir un sustituyente, el guión en el lado izquierdo de la fórmula indica la porción del sustituyente que tiene la valencia libre.

Cuando se usa una fórmula química para describir un elemento de unión entre otros dos elementos de una estructura química representada, el guión más a la izquierda del sustituyente indica la porción del sustituyente que

está unida al elemento izquierdo en la estructura representada. El guión más a la derecha, por otra parte, indica la porción del sustituyente que está unida al elemento de la derecha en la estructura representada. Como ilustración, si la estructura química representada es X-L-Y y L se describe como -C(O)-NH-, entonces la fórmula química sería X-C(O)-NH-Y.

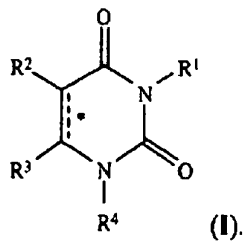
5 Con referencia al uso de las palabras "comprenden" o "comprende" o "que comprende" en esta solicitud de patente (lo que incluye las reivindicaciones), los solicitantes indican que, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, esas palabras se usan sobre la base y la comprensión clara de que se deben interpretar de manera incluyente, en vez de excluyente, y que los solicitantes pretenden que cada una de esas palabras se interprete así en la construcción de esta solicitud de patente, que incluye las reivindicaciones siguientes.

Se ha usado el programa informático ChemDraw para generar los nombres de los compuestos de esta solicitud de patente.

15 El término "pureza", a menos que indique de otra manera, significa la pureza química de un compuesto según un ensayo de HPLC convencional.

B. Compuestos.

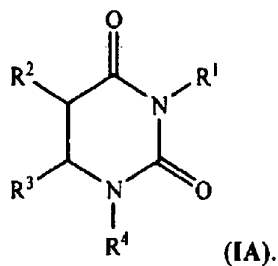
20 Como se discutió anteriormente, esta invención se dirige, en parte, a compuestos que corresponden en estructura a la fórmula (I):



25 En estos compuestos, $\overset{*}{\text{---}}$ se selecciona del grupo que consiste en enlace simple carbono-carbono y enlace doble carbono-carbono.

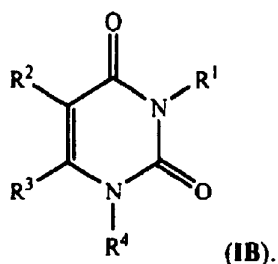
En ciertas realizaciones, $\overset{*}{\text{---}}$ es un enlace simple carbono-carbono. En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula siguiente (es decir, la fórmula IA):

30



En otras realizaciones, $\overset{*}{\text{=}}$ es un enlace doble carbono-carbono. En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula siguiente (es decir, la fórmula IB):

35



B1. Sustituyente R¹.

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y grupo protector de nitrógeno.

5 En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R¹ es metilo.

En ciertas realizaciones, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

10 En ciertas realizaciones, R¹ es un grupo protector de nitrógeno. En estas realizaciones, los compuestos son útiles como intermedios para la preparación de los compuestos de fórmula (I). Los expertos en la técnica conocen los grupos protectores de nitrógeno adecuados para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

15 B2. Sustituyente R².

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, metilo, ciclopropilo, y ciclobutilo.

En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno.

20 En ciertas realizaciones, R² es halógeno. En algunas de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en fluoro y cloro. En otras de tales realizaciones, R² es fluoro. En otras de tales realizaciones, R² es cloro. En otras de tales realizaciones, R² es bromo. En otras de tales realizaciones, R² es yodo.

En ciertas realizaciones, R² es hidroxilo.

25 En ciertas realizaciones, R² es metilo.

En ciertas realizaciones, R² es ciclopropilo.

30 En ciertas realizaciones, R² es ciclobutilo.

En ciertas realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y halógeno. En algunas de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, fluoro, y cloro. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y fluoro. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y cloro. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y bromo. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y yodo.

40 En ciertas realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y halógeno. En algunas de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluoro, y cloro. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y fluoro. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y cloro. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y bromo. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y yodo.

45 En ciertas realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno. En algunas de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, y cloro. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y fluoro. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y bromo. En otras de tales realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y yodo.

50 B3. Sustituyente R³.

55 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, y metilo. En algunas de tales realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, oxo, y metilo. En otras de tales realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, oxo, y metilo. En otras de tales realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo, oxo, y metilo. En otras de tales realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, yodo, oxo, y metilo.

60 En ciertas realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y oxo. En algunas de tales realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, y oxo. En otras de tales realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, y oxo. En otras de tales realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo, y oxo. En otras de tales realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, yodo, y oxo.

65 En ciertas realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En ciertas realizaciones, R³ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R³ es metilo.

5

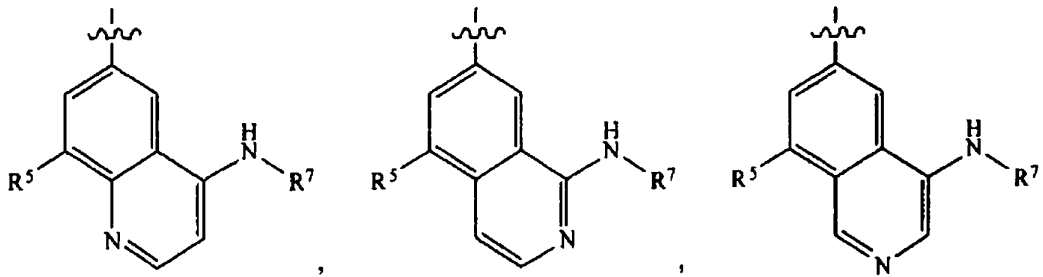
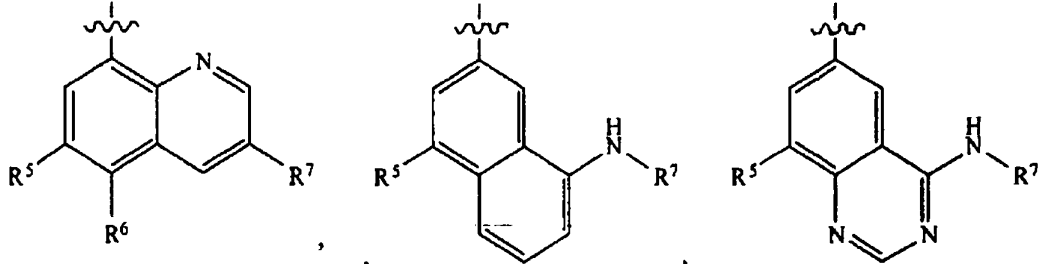
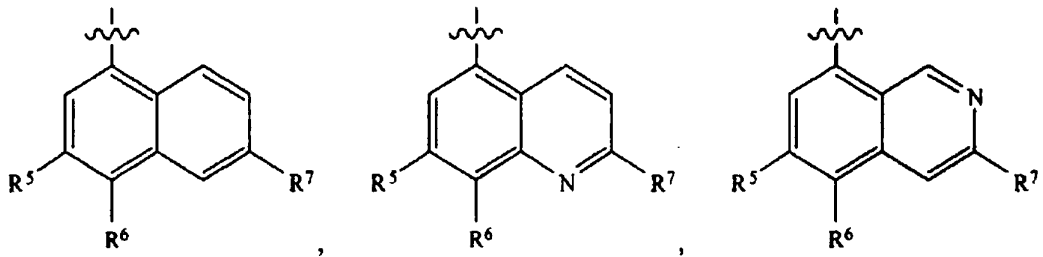
En ciertas realizaciones, R³ es oxo.

En ciertas realizaciones, R³ es halógeno. En algunas de tales realizaciones, R³ es fluro. En otras de tales realizaciones, R³ es cloro. En otras de tales realizaciones, R³ es bromo. En otras de tales realizaciones, R³ es yodo.

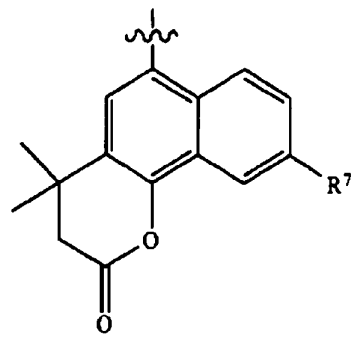
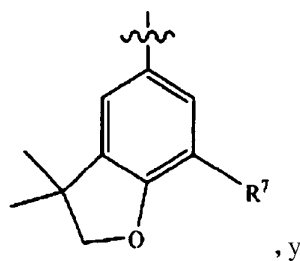
10

B4. Sustituyente R⁴.

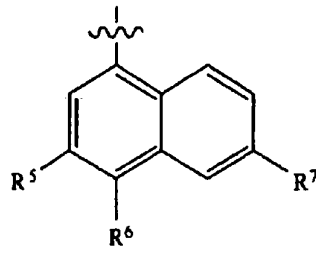
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:



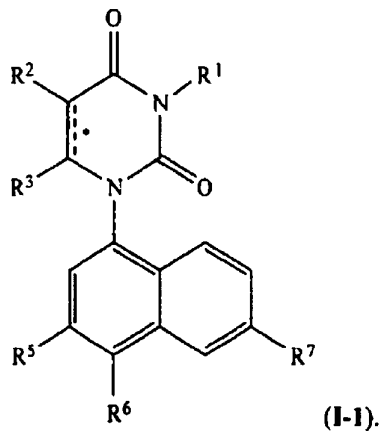
15



20 En ciertas realizaciones, R⁴ es

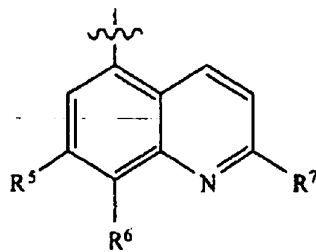


En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-1):



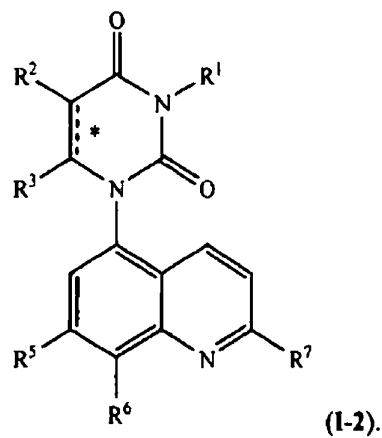
5

En ciertas realizaciones, R⁴ es

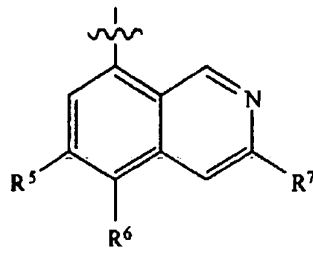


10

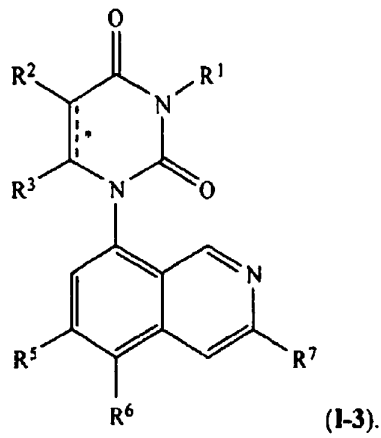
En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-2):



15 En ciertas realizaciones, R⁴ es

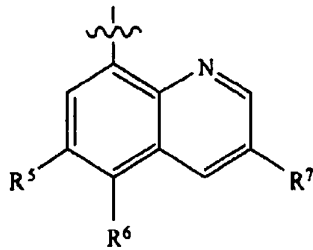


En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-3):



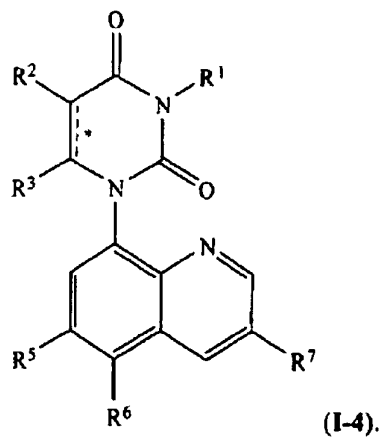
5

En ciertas realizaciones, R⁴ es

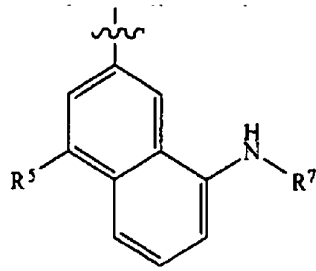


10

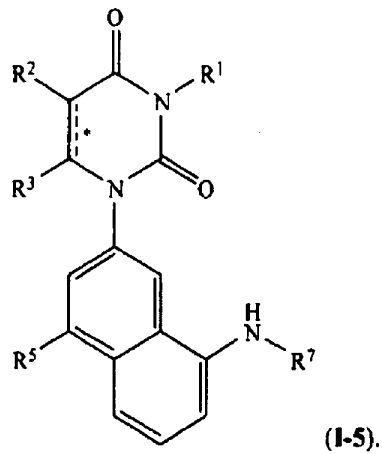
En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-4):



15 En ciertas realizaciones, R⁴ es

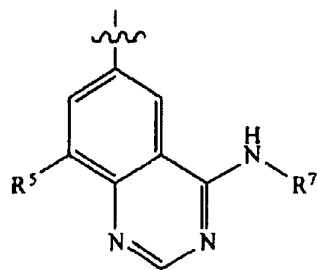


En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-5):



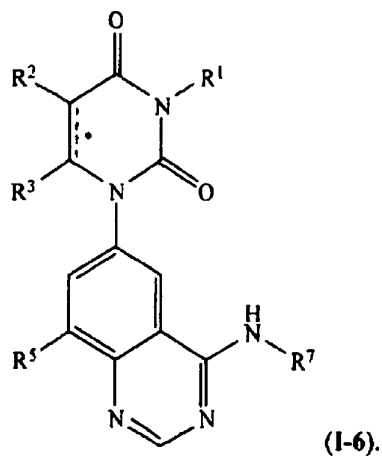
5

En ciertas realizaciones, R⁴ es

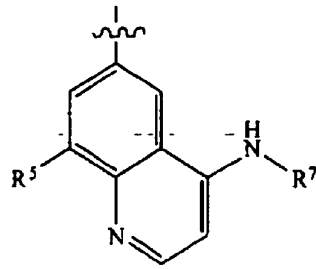


10

En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-6):

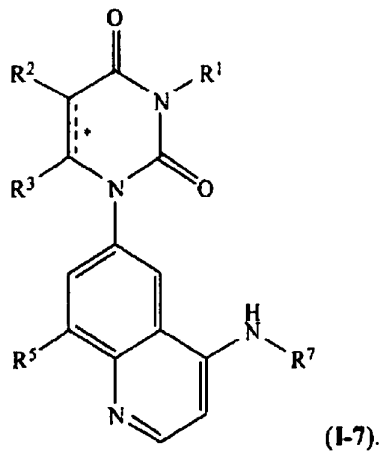


15 En ciertas realizaciones, R⁴ es

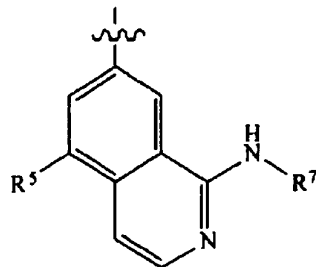


5

En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-7):

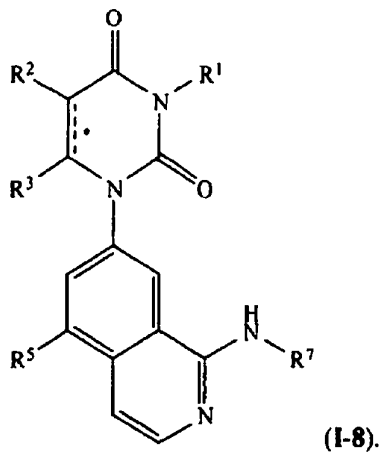


En ciertas realizaciones, R⁴ es



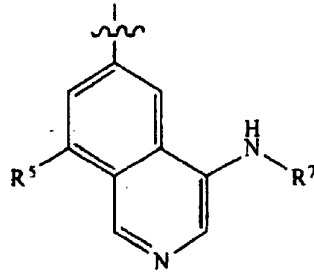
10

En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-8):

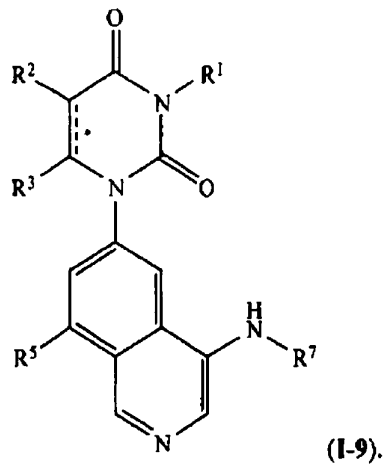


15

En ciertas realizaciones, R⁴ es

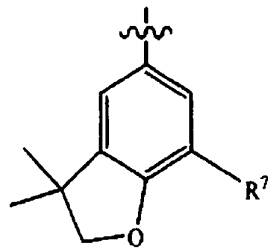


5 En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-9):

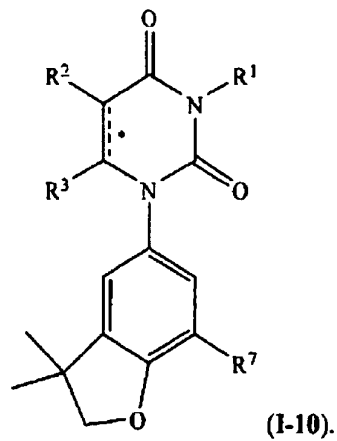


En ciertas realizaciones, R⁴ es

10

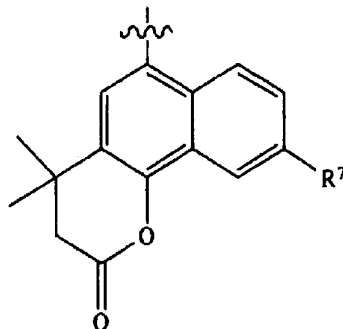


En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-10):

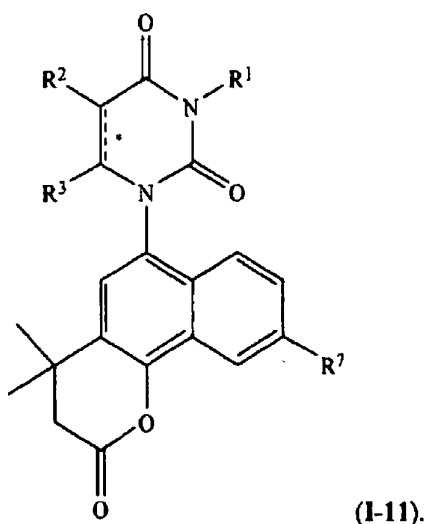


15

En ciertas realizaciones, R⁴ es



5 En estas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-11):



10 En algunas de las realizaciones anteriores, ---^* es un enlace simple carbono-carbono. En otras de las realizaciones anteriores, $\text{=}\text{---}^*$ es un enlace doble carbono-carbono.

B5. Sustituyente R⁵.

15 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

(a) el amino, aminocarbonilo, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con:

20 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilo, o

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple,

25 (b) el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, y alquilsulfonilo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con:

30 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo, y heterociclilalquilo, o

35 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple, y

(c) el carbociclilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

5 el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o

10 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

15 el amino, aminocarbonilo, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con:

20 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilo, o

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

25 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

30 el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, y alquilsulfonilo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con:

35 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

40 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

45 el carbociclilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con:

50 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o

55 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

60 (a) el amino, aminocarbonilo, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo, o,

65 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple; y

(b) el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, carbociclilo, y heterociclilo, en los que el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o,

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

el amino, aminocarbonilo, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo, o,

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, carbociclilo, y heterociclilo, en los que el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o,

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, alquilsulfonilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros, en los que:

(a) el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilo,

(b) el alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, y alquinilo C₂-C₄ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alquiloxi, y trimetilsililo, y

(c) el carbociclilo C₃-C₆ y heterociclilo de 5-6 miembros están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, y amino, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilo.

En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, alquilsulfonilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros, en los que:

(a) el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilo,

(b) el alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, y alquinilo C₂-C₄ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alquiloxi, y trimetilsililo, y

(c) el carbociclilo C₃-C₆ y heterociclilo de 5-6 miembros están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo,

halógeno, y amino, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilo.

5 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros, en los que:

10 (a) el alquilo C₁-C₄ está sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo, y trimetilsililo, y

(b) el carbociclilo C₃-C₆ y heterociclilo de 5-6 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, y alquilsulfonilamino.

15 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros, en los que:

20 (a) el alquilo C₁-C₄ está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo, y trimetilsililo, y

(b) el carbociclilo C₃-C₆ y heterociclilo de 5-6 miembros están sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halógeno, y alquilsulfonilamino.

25 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros, en los que:

30 (a) el alquilo C₁-C₄ está sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo, y trimetilsililo, y

(b) el carbociclilo C₃-C₆ y heterociclilo de 5-6 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, y alquilsulfonilamino.

35 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, terc-butilo, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros, en los que:

el carbociclilo C₃-C₆ y heterociclilo de 5-6 miembros están sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halógeno, y alquilsulfonilamino.

40 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en terc-butilo, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros, en los que:

45 el carbociclilo C₃-C₆ y heterociclilo de 5-6 miembros están sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halógeno, y alquilsulfonilamino.

50 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alquiloxialquilo, trimetilsililalquinilo, alquilcarbociclilo, carbociclilo, alquilheterociclilo, heterociclilo, halocarbociclilo, alquilsulfonilamino, y alquilsulfonilo.

En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo.

55 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, carbociclilo C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros.

60 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, carbociclilo C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, fenilo, y heteroarilo de 5-

6 miembros.

5 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, carbociclilo C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros.

10 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, carbociclilo C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros.

15 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, terc-butilo, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, terc-butilo, carbociclilo C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, terc-butilo, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros.

20 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en terc-butilo, carbociclilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en terc-butilo, carbociclilo C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en terc-butilo, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros.

25 En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C₃-C₆ y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C₆, y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

Los carbociclos adecuados para las realizaciones anteriores incluyen, por ejemplo, ciclopropilo y fenilo.

30 Los heterociclos adecuados para las realizaciones anteriores incluyen, por ejemplo, furanilo, tienilo, y piridinilo.

En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, y alquiloxi.

35 En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo.

En ciertas realizaciones, R⁵ es terc-butilo.

B6. Sustituyente R⁶.

40 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alquiloxi, alquenoxi, alquinoxilo, alquilsulfonilo, carbocicilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, y halógeno.

45 En ciertas realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y halógeno. En algunas de tales realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y fluoro. En otras de tales realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y fluoro. En otras de tales realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y cloro. En otras de tales realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y bromo. En otras de tales realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y yodo.

50 En ciertas realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, y halógeno. En algunas de tales realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, y fluoro. En otras de tales realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, y cloro. En otras de tales realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, y bromo. En otras de tales realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, y yodo.

55 En ciertas realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, y alquiloxi. En algunas de tales realizaciones, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, y etoxilo.

60 En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R⁶ es hidroxilo.

En ciertas realizaciones, R⁶ es alquiloxi.

65 En ciertas realizaciones, R⁶ es metoxilo.

En algunas de las realizaciones anteriores, el carbociclilo C₅-C₆ sustituido opcionalmente es carbociclilo C₅. Los ejemplos de carbociclilos C₅ incluyen ciclopentilo, ciclopentenilo, y ciclopentadienilo.

5 En otras de las realizaciones anteriores, el carbociclilo C₅-C₆ sustituido opcionalmente es carbociclilo C₆. Los ejemplos de carbociclilos C₆ incluyen ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y fenilo.

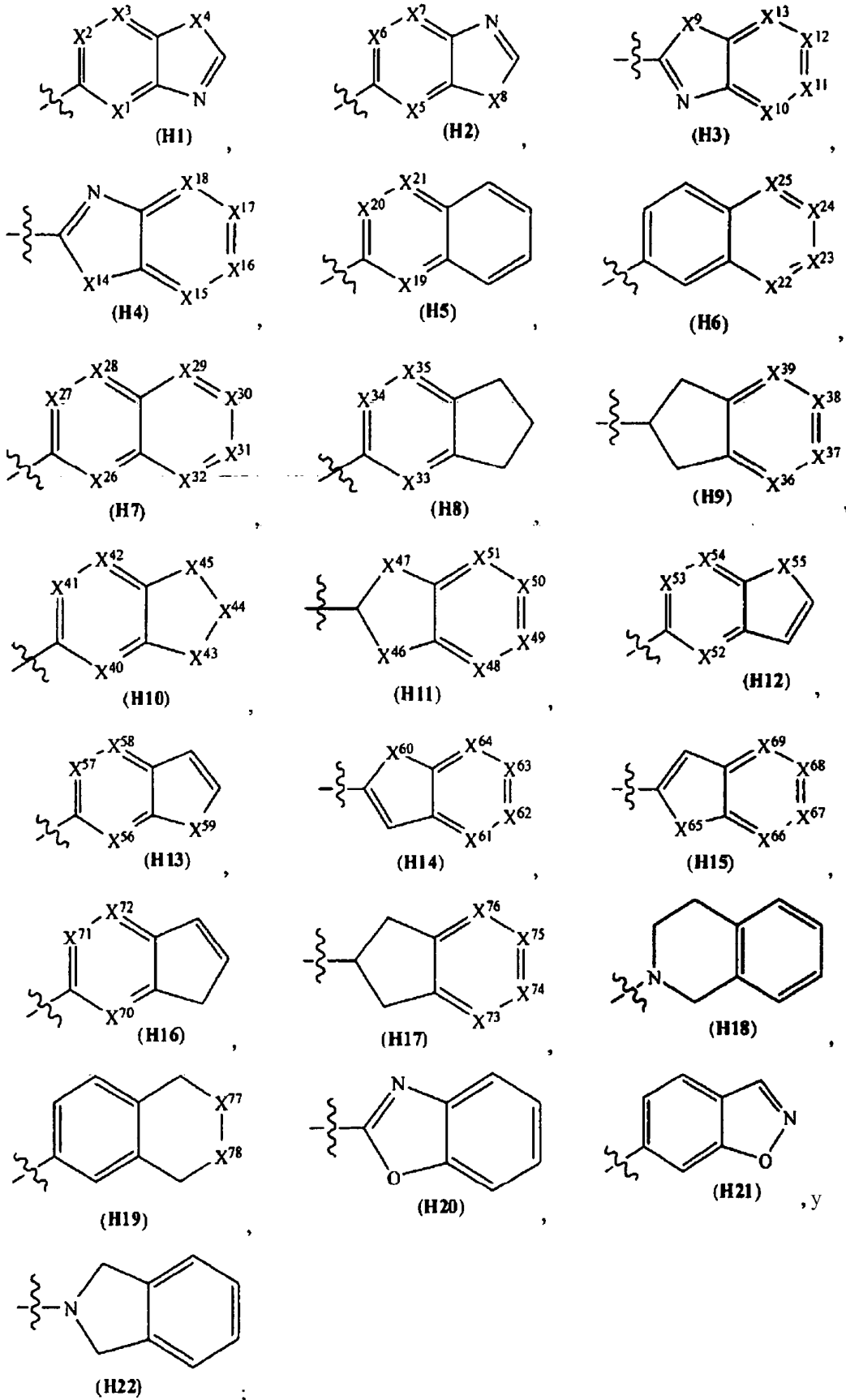
10 En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente se selecciona del grupo que consiste en furanilo, dihidrofuranilo, tetrahydrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, dihydrooxazolilo, isoxazolilo, dihydroisoxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, triazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxatiazolidinilo, dihydrooxadiazolilo, dioxazolidinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, diazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, piperazinilo, triazinilo, dihydrotriazinilo, tetrahydrotriazinilo, triazinanilo, oxazinilo, dihydrooxazinilo, morfolinilo, oxatiazinilo, dihydrooxatiazinilo, oxatiazinanilo, oxadiazinilo, dihydrooxadiazinilo, oxadiazinanilo, tiopiranilo, dihidrotiopiranilo, y tetrahidrotiopiranilo.

20 En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente es heterociclilo de 5 miembros. Los ejemplos de tal heterociclilo de 5 miembros incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahydrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, dihydrooxazolilo, isoxazolilo, dihydroisoxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, triazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxatiazolidinilo, dihydrooxadiazolilo, y dioxazolidinilo.

25 En otras de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente es heterociclilo de 6 miembros. Los ejemplos de heterociclilos de 6 miembros incluyen piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, diazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, piperazinilo, triazinilo, dihydrotriazinilo, tetrahydrotriazinilo, triazinanilo, oxazinilo, dihydrooxazinilo, morfolinilo, oxatiazinilo, dihydrooxatiazinilo, oxatiazinanilo, oxadiazinilo, dihydrooxadiazinilo, oxadiazinanilo, tiopiranilo, dihidrotiopiranilo, y tetrahidrotiopiranilo.

35 En algunas de las realizaciones anteriores, el carbociclilo de 2 anillos condensados sustituido opcionalmente se selecciona del grupo que consiste en naftalenilo, dihidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, hexahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo, decahidronaftalenilo, indenilo, dihidroindenilo, hexahidroindenilo, octahidroindenilo, pentalenilo, octahidropentalenilo, y hexahidropentalenilo. En algunas de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos condensados sustituido opcionalmente se selecciona del grupo que consiste en naftalenilo y dihidroindenilo. En algunas de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos condensados sustituido opcionalmente es naftalenilo. En otras de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos condensados sustituido opcionalmente es dihidroindenilo. En otras de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos condensados sustituido opcionalmente es indenilo.

40 En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 2 anillos condensados sustituido opcionalmente se selecciona del grupo que consiste en

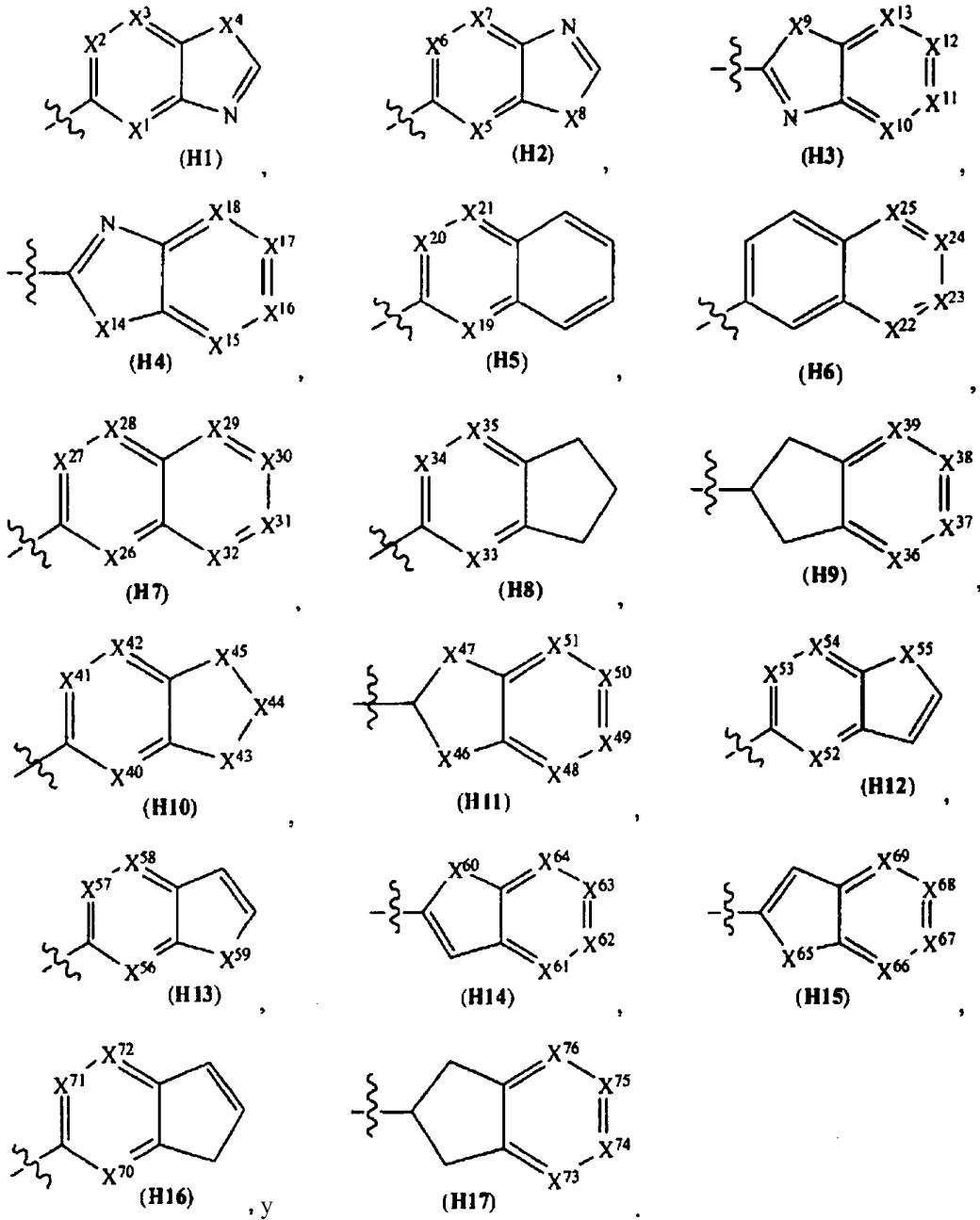


X¹, X², y X³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C(H);

- X^4 se selecciona del grupo que consiste en N(H), O, y S;
- 5 X^5 , X^6 , y X^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C(H);
- X^8 se selecciona del grupo que consiste en N(H), O, y S;
- X^9 se selecciona del grupo que consiste en N(H), O, y S;
- 10 X^{10} , X^{11} , X^{12} , y X^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C(H);
- X^{14} se selecciona del grupo que consiste en N(H), O, y S;
- 15 X^{15} , X^{16} , X^{17} , y X^{18} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C(H);
- uno o más de X^{19} , X^{20} , y X^{21} es N, y el/los otro(s) es/son C(H);
- uno o más de X^{22} , X^{23} , X^{24} , y X^{25} es N, y el/los otro(s) es/son C(H);
- 20 uno o más de X^{26} , X^{27} , y X^{28} es N, y el/los otro(s) es/son C(H);
- uno o más de X^{29} , X^{30} , X^{31} , y X^{32} es N, y el/los otro(s) es/son C(H);
- 25 uno o más de X^{33} , X^{34} , y X^{35} es N, y el/los otro(s) es/son C(H);
- uno o más de X^{36} , X^{37} , X^{38} , y X^{39} es N, y el/los otro(s) es/son C(H);
- X^{40} , X^{41} , y X^{42} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C(H);
- 30 uno de X^{43} , X^{44} , y X^{45} se selecciona del grupo que consiste en N(H), O, y S, y los otros dos son C(H)₂;
- uno de X^{46} y X^{47} se selecciona del grupo que consiste en N(H), O, y S, y el otro es C(H)₂;
- X^{48} , X^{49} , X^{50} , y X^{51} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C(H);
- 35 X^{52} , X^{53} , y X^{54} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C(H);
- X^{55} se selecciona del grupo que consiste en N(H), O, y S;
- 40 X^{56} , X^{57} , y X^{58} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C(H);
- X^{59} se selecciona del grupo que consiste en N(H), O, y S;
- X^{60} se selecciona del grupo que consiste en N(H), O, y S;
- 45 X^{61} , X^{62} , X^{63} , y X^{64} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C(H);
- X^{65} se selecciona del grupo que consiste en N(H), O, y S;
- 50 X^{66} , X^{67} , X^{68} , y X^{69} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C(H);
- uno o más de X^{70} , X^{71} , y X^{72} es N, y el/los otro(s) es/son C(H);
- 55 uno o más de X^{73} , X^{74} , X^{75} , y X^{76} es N, y el/los otro(s) es/son C(H); y
- uno de X^{77} y X^{78} es N(H), y el otro es C(H)₂.

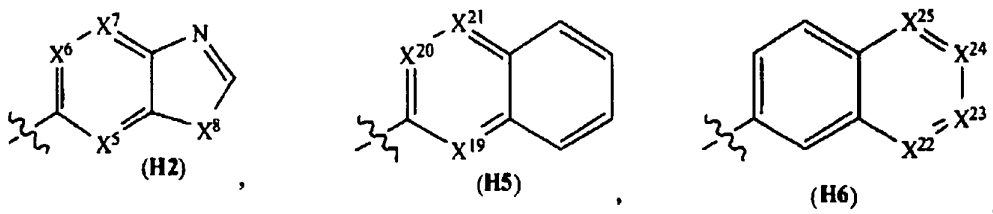
En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 2 anillos condensados sustituido opcionalmente se selecciona del grupo que consiste en

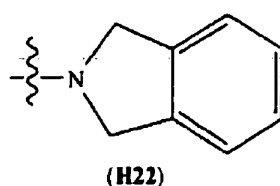
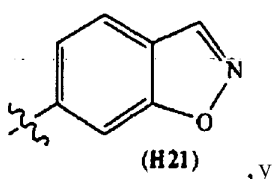
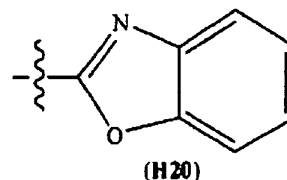
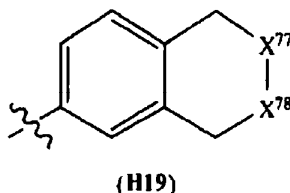
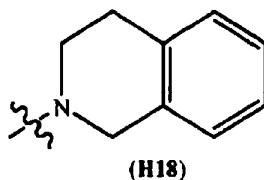
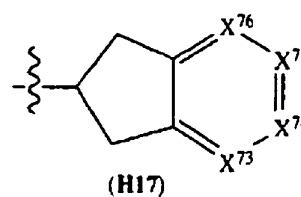
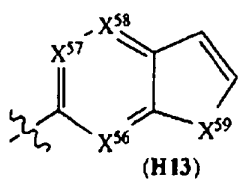
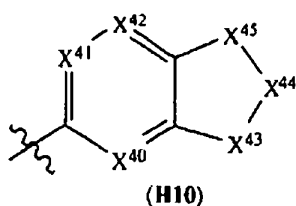
60



En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 2 anillos condensados sustituido opcionalmente se selecciona del grupo que consiste en:

5





En algunas de las realizaciones anteriores, X^1 , X^2 , y X^3 son C(H).

5 En algunas de las realizaciones anteriores, X^5 , X^6 , y X^7 son C(H).

En algunas de las realizaciones anteriores, X^{10} , X^{11} , D^{12} , y X^{13} son C(H).

En algunas de las realizaciones anteriores, X^{15} , X^{16} , X^{17} , y X^{18} son C(H).

10 En algunas de las realizaciones anteriores, uno de X^{19} , X^{21} , y X^{21} es N.

En algunas de las realizaciones anteriores, uno de X^{22} , X^{23} , X^{24} , y X^{25} es N.

15 En algunas de las realizaciones anteriores, uno de X^{26} , X^{27} , y X^{28} es N, y uno de X^{29} , X^{30} , X^{31} , y X^{32} es N.

En algunas de las realizaciones anteriores, X^{40} , X^{41} , y X^{42} son C(H).

En algunas de las realizaciones anteriores, X^{48} , X^{49} , X^{50} , y X^{51} son C(H).

20 En algunas de las realizaciones anteriores, X^{52} , X^{53} , y X^{54} son C(H).

En algunas de las realizaciones anteriores, X^{56} , X^{57} , y X^{58} son C(H).

25 En algunas de las realizaciones anteriores, X^{61} , X^{62} , X^{63} , y X^{64} son C(H).

En algunas de las realizaciones anteriores, X^{66} , X^{67} , X^{68} , y X^{69} son C(H).

En algunas de las realizaciones anteriores, uno o más de X^{70} , X^{71} , y X^{72} es N, y el/los otro(s) es/son C(H).

30 En algunas de las realizaciones anteriores, uno o más de X^{73} , X^{74} , X^{75} , y X^{76} es N, y el/los otro(s) es/son C(H).

En ciertas realizaciones, R^7 es hidrógeno.

35 B8. Sustituyente R^E .

Cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, azido, y aldehído, en el que el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, y alquinoilo.

40 En ciertas realizaciones, cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, amino, imino, y aldehído, en el que el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos alquilo seleccionados independientemente.

En ciertas realizaciones, cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, amino, imino, aldehído, y alquilamino.

- 5 En ciertas realizaciones, cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, amino, imino, aldehído, y alquilamino.

10 En ciertas realizaciones, cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, y azido. En algunas de tales realizaciones, cada R^E es halógeno. En otras de tales realizaciones, cada R^E es nitro. En otras de tales realizaciones, cada R^E es hidroxilo. En otras de tales realizaciones, cada R^E es oxo. En otras de tales realizaciones, cada R^E es carboxi. En otras de tales realizaciones, cada R^E es ciano. En otras de tales realizaciones, cada R^E es amino. En otras de tales realizaciones, cada R^E es imino. En otras de tales realizaciones, cada R^E es un azido.

- 15 En ciertas realizaciones, cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amino, e imino.

B9. Sustituyente R^F.

- 20 Cada R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino, en los que:

25 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquilo, alqueno, y alquino, en los que:

30 el amino, imino, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo, y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo, y alquilo, en los que:

35 la porción amino del alquilsulfonilamino está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino.

En ciertas realizaciones, cada R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino, en los que:

40 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquilo, alqueno, y alquino, en los que:

45 el amino, imino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, y alquilsulfonilamino, en los que:

50 la porción amino del alquilsulfonilamino está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino.

En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino, en los que tales sustituyentes no están sustituidos.

- 55 En ciertas realizaciones, cada R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino, en los que:

60 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, imino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilo, alqueno, y alquino, en los que:

65 el amino, imino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino, en los que:

la porción amino del alquilsulfonilamino está sustituida opcionalmente con alquilo.

En ciertas realizaciones, cada R^F es un alquilo seleccionado independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, imino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

el amino, imino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino, en los que:

la porción amino del alquilsulfonilamino está sustituida opcionalmente con alquilo.

En ciertas realizaciones, cada R^F es un alquilo seleccionado independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi, halógeno, amino, imino, y aminosulfonilo, en los que:

el amino, imino, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino.

En ciertas realizaciones, cada R^F es un alquilo seleccionado independientemente sustituido opcionalmente con amino, en el que el amino está sustituido opcionalmente con alquilsulfonilo.

En ciertas realizaciones, cada R^F es un alquilo seleccionado independientemente sustituido con amino, en el que el amino está sustituido con alquilsulfonilo. En algunas de tales realizaciones, cada R^F es metilsulfonilaminometilo.

En ciertas realizaciones, cada R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino, en los que:

cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquenoiloxycarbonilo, alquinoiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenoilcarboniloxi, alquinoilcarboniloxi, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo.

En ciertas realizaciones, cada R^F es alquilo seleccionado independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquenoiloxycarbonilo, alquinoiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenoilcarboniloxi, alquinoilcarboniloxi, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo.

B10. Sustituyente R^G .

Cada R^G se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, en los que:

cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquenoiloxycarbonilo, alquinoiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenoilcarboniloxi, alquinoilcarboniloxi, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, y alquinoilsulfonilo.

En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^G se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, en los que tales sustituyentes no están sustituidos.

En ciertas realizaciones, cada R^G se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, en los que:

cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquilsulfonilo.

En algunas de las realizaciones anteriores, el carbociclilo es carbociclilo C₃-C₆.

5 En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclilo es heterociclilo de 5-6 miembros.

B11. Sustituyente R^H.

10 Cada R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfoniloxi, alquenilsulfoniloxi, y alquinilsulfoniloxi, en los que:

15 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

20 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo,

25 En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfoniloxi, alquenilsulfoniloxi, y alquinilsulfoniloxi, en los que tales sustituyentes no están sustituidos.

30 En ciertas realizaciones, cada R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi y alquilsulfoniloxi, en los que:

35 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

40 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquilsulfonilo.

45 En ciertas realizaciones, cada R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi y alquilsulfoniloxi, en los que:

50 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

55 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquilsulfonilo.

60 En ciertas realizaciones, cada R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi y alquilsulfoniloxi, en los que:

65 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano, y aminocarbonilo.

En ciertas realizaciones, cada R^H es alquiloxi seleccionado independientemente.

55 En ciertas realizaciones, cada R^H es alquilsulfoniloxi seleccionado independientemente.

B12. Sustituyente R^I.

60 Cada R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicilcarbonilo, y heterocicilcarbonilo, en los que:

65 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, y alquinilcarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, y

(b) el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino, en los que:

5 el carbociclilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, y oxo.

10 En ciertas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo, y heterocicililcarbonilo, en los que tales sustituyentes no están sustituidos.

15 En ciertas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo, y heterocicililcarbonilo, en los que:

(a) el alquilcarbonilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, y aminocarbonilo, y

20 (b) el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino.

25 En ciertas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en el que:

el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino.

30 En ciertas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, y aminocarbonilo, en los que:

35 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, y alquinilcarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxilcarbonilo, alquiniloxilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, y

40 (b) el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilamino.

45 En algunas de las realizaciones anteriores, cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, y aminocarbonilo, en los que tales sustituyentes no están sustituidos.

45 En ciertas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en los que:

50 (a) el alquilcarbonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, y

55 (b) el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquilsulfonilamino.

60 En ciertas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en los que:

(a) el alquilcarbonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano, y aminocarbonilo, y

65 (b) el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquilsulfonilamino.

En ciertas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y

aminocarbonilo, en el que:

el alquilcarbonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxí, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo.

En ciertas realizaciones, cada R^l es alquilcarbonilo seleccionado independientemente.

En ciertas realizaciones, cada R^l es aminocarbonilo seleccionado independientemente.

B13. Sustituyente R^j.

Cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicliilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, y alquinilsulfonilaminoimino, en los que:

(a) la porción amino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, en los que:

(1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halógeno, nitro, ciano, azido, oxo, y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo,

(b) la porción alquilo, alquenilo, y alquinilo de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, y alquiniloxi, en los que:

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxí;

(c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halógeno, nitro, ciano, azido, y amino, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo.

En ciertas realizaciones, cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicliilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, y alquinilsulfonilaminoimino, en los que:

(a) la porción amino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, en los que:

(1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halógeno, nitro, ciano, azido, oxo, y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo,

(b) la porción alquilo, alquenilo, y alquinilo de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, en los que:

5 el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, y alquiniloxi, en los que:

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo;

10 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halógeno, nitro, ciano, azido, y amino, en los que:

15 el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo; y

En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, y alquinilsulfonilaminoimino, en los que tales sustituyentes no están sustituidos.

En ciertas realizaciones, cada R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminocarbonilamino, y alquilsulfonilaminoimino, en los que:

20 (a) la porción amino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, en los que:

30 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halógeno, nitro, ciano, oxo, y amino, y

35 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo,

40 (b) la porción alquilo de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, en los que:

45 el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquiloxi, en los que:

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo;

50 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halógeno, nitro, ciano, y amino, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados independientemente.

55 En ciertas realizaciones, cada R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, y alquilsulfonilaminoimino, en los que:

60 (a) la porción amino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, en los que:

65 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halógeno, nitro, ciano, oxo, y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino,

5 (b) la porción alquilo de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloalquiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloalquilo, carbociclico, heterociclico, y ciano, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquiloalquilo, en los que:

10

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo;

(c) las porciones carbociclico y heterociclico de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloalquilo, halógeno, nitro, ciano, y amino, en los que:

15

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados independientemente.

20

En ciertas realizaciones, cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclicilalquilamino, heterociclicilalquilamino, alquilsulfonilamino, y alquilsulfonilaminoimino, en los que:

la porción amino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbociclicilalquilo, heterociclicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquiloxi, alquiloalquiloxi, alquiloalquiloxi, alquiloalquiloxi, y alquilsulfonilo, en los que:

25

(1) la porción carbociclico del carbociclicilalquilo y la porción heterociclico del heterociclicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloalquilo, halógeno, nitro, ciano, oxo, y amino, y

30

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino.

35

En ciertas realizaciones, cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclicilalquilamino, heterociclicilalquilamino, alquilsulfonilamino, y alquilsulfonilaminoimino, en los que:

la porción alquilo del alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloalquiloxi, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloalquilo, carbociclico, heterociclico, y ciano, en los que:

40

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquiloalquilo, en los que:

45

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo.

En ciertas realizaciones, cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclicilalquilamino, heterociclicilalquilamino, alquilsulfonilamino, y alquilsulfonilaminoimino, en los que:

50

las porciones carbociclico y heterociclico de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloalquilo, halógeno, nitro, ciano, y amino.

En ciertas realizaciones, cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclicilalquilamino y heterociclicilalquilamino, en los que:

55

las porciones carbociclico y heterociclico de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloalquilo, halógeno, nitro, ciano, y amino.

60

En ciertas realizaciones, cada R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoimino, y alquilsulfonilaminoimino, en los que:

65

(a) la porción amino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbociclicilalquilo, heterociclicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquiloxi, alquiloalquiloxi, alquiloalquiloxi, alquiloalquiloxi, alquiloalquiloxi, y alquilsulfonilo, en los que:

alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquiloxi, en los que:

5

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxí.

En ciertas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilamino seleccionado independientemente, en el que:

la porción alquilo del alquilsulfonilamino está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano.

En ciertas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilamino seleccionado independientemente. En algunas de tales realizaciones, cada R^J es metilsulfonilamino.

15

En ciertas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, en el que:

(a) la porción amino del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, y alquilsulfonilo, en los que:

20

(1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halógeno, nitro, ciano, oxo, y amino, y

25

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino,

30

(b) la porción alquilo del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquiloxi, en los que:

35

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxí.

En ciertas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, en el que:

40

la porción amino del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, en los que:

45

(1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halógeno, nitro, ciano, oxo, y amino, y

50

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino.

En ciertas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, en el que:

55

la porción amino del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo.

60

En ciertas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, en el que:

la porción alquilo del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, en los que:

65

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquiloxi, en los que:

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo.

5 En ciertas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, en el que:

10 la porción alquilo del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano.

En ciertas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente. En algunas de tales realizaciones, cada R^J es metilsulfonilaminoimino.

15 En ciertas realizaciones, cada R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilamino y alquiloxicarbonilamino, en los que:

20 la porción alquilo de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano.

B14. Sustituyente R^K .

25 Cada R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo, en los que:

30 (a) el alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

35 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo; y

(b) el aminosulfonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo.

40 En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo, en los que tales sustituyentes no están sustituidos.

En ciertas realizaciones, cada R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo y alquilsulfonilo, en los que:

45 (a) el alquilsulfonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo; y


50 (b) el aminosulfonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados independientemente.

En ciertas realizaciones, cada R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo y alquilsulfonilo.

55 C. Realizaciones de los Compuestos de Fórmula (I).

60 Anteriormente se han discutido diversas realizaciones de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , y R^K . Estas realizaciones de los sustituyentes se pueden combinar para formar diversas realizaciones de los compuestos de fórmula (I). Todas las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) formados combinando las realizaciones de sustituyentes discutidas anteriormente están dentro del alcance de la invención de los solicitantes, y más adelante se proporcionan algunas realizaciones ilustrativas de los compuestos de fórmula (I).

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (1-2), en la que:

65  es un enlace doble carbono-carbono;

del grupo que consiste en carboxi, halógeno, amino, imino, y aminosulfonilo, en los que:

el amino, imino, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino;

5 cada R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoimino, y alquilsulfonilaminoimino, en los que:

10 (a) la porción amino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, y alquilsulfonilo, en los que:

15 (1) la porción carbociclilo del carbociclilalquilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquilo, halógeno, nitro, ciano, oxo, y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino,

20 (b) la porción alquilo, alqueno, y alquino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, en los que:

25 el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquilo, en los que:

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo; y

30 cada R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo y alquilsulfonilo, en los que:

(a) el alquilsulfonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarbonilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo; y

35 (b) el aminosulfonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados independientemente.

40 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-10), en la que:

40  es un enlace doble carbono-carbono;

R¹ es hidrógeno;

45 R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

50 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C₅-C₆ y heterociclilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de tales sustituyentes está sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^E, R^F, R^I, R^J, y R^K;

55 cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en cloro, fluro, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, amino, imino, aldehído, y alquilamino;

60 cada R^F es un alquilo seleccionado independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi, halógeno, amino, imino, y aminosulfonilo, en los que:

el amino, imino, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino;

65 cada R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en los que:

el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino;

cada R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquiniilsulfonilamino, y alquilsulfonilaminoimino, en los que:

5 (a) la porción amino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquioxycarbonilo, alquioxialquioxycarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, en los que:

10 (1) la porción carbociclilo del carbociclilalquilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halógeno, nitro, ciano, oxo, y amino, y

15 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino,

20 (b) la porción alquilo, alqueno, y alquino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquioxycarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, en los que:

25 el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquiloxi, en los que:


el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo; y

30 cada R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo y alquilsulfonilo, en los que:

35 (a) el alquilsulfonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquioxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo; y

40 (b) el aminosulfonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados independientemente.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) corresponden en estructura a la fórmula (I-11); en la que:

 se selecciona del grupo que consiste en un enlace simple carbono-carbono y un enlace doble carbono-carbono;

40 R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

45 R³ es hidrógeno;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbociclilo C₅-C₆, heterociclilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 2 anillos condensados, y carbociclilo de 2 anillos condensados, en los que cada uno de tales sustituyentes está sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^E, R^F, R^I, R^J, y R^K;

50 cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, amino, imino, aldehído, y alquilamino;

55 cada R^F es un alquilo seleccionado independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi, halógeno, amino, imino, y aminosulfonilo, en los que:

el amino, imino, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino;

60 cada R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en los que:

el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquioxialquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino;

65 cada R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino,

nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalensulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

5 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, por ejemplo, las sales metálicas y las sales orgánicas. Las sales metálicas preferidas incluyen las sales de metales alcalinos (grupo Ia), las sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa), y otras sales de metales fisiológicamente aceptables. Tales sales se pueden hacer de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y zinc. Las sales orgánicas preferidas se pueden hacer de aminas, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína. Los grupos que
10 contienen nitrógeno básico se pueden hacer cuaternarios con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C₁-C₆) (p.ej., cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (p.ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (p.ej., cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (p.ej., bromuro de bencilo y fenetilo), y otros.

15 F. Pureza

Los compuestos de fórmula (I) (y las sales de los mismos) con cualquier nivel de pureza (lo que incluye puro y sustancialmente puro) están dentro del alcance de la invención de los solicitantes. La expresión "sustancialmente puro" en referencia a un compuesto/sal/isómero, significa que la preparación/composición que contiene el
20 compuesto/sal/isómero contiene más de alrededor del 85% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de alrededor del 90% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de alrededor del 95% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de alrededor del 97% en peso del compuesto/sal/isómero, y preferiblemente más de alrededor del 99% en peso del compuesto/sal/isómero.

25 G. Composiciones.

Esta invención también se dirige, en parte, a las composiciones que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención (que incluyen los compuestos cristalinos y las sales discutidas en la sección E anterior). En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden una o más formas cristalinas sustancialmente puras
30 (compuestos/sales/solvatos/hidratos) discutidas en la sección E anterior. Las composiciones pueden ser composiciones farmacéuticas.

En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tales agentes terapéuticos pueden ser, pero no necesariamente, inhibidores del VHC adicionales.
35

La composición preferida depende del método de administración, y en general comprende uno o más adyuvantes, y/o vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales (en conjunto denominados "excipientes"). La formulación de fármacos se discute en general, por ejemplo, en Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).
40

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, los compuestos o sales se combinan generalmente con uno o más excipientes. Si se administran por vía oral, los compuestos o sales se pueden mezclar, por ejemplo, con
45 lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácido fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona, y/o poli(alcohol vinílico), y después se comprimen o se encapsulan para su administración adecuada. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada, tal como se puede proporcionar, por ejemplo, en una dispersión del compuesto o sal en hidroxipropilmetil celulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas farmacéuticas también
50 pueden comprender agentes tamponadores, tales como citrato sódico, o carbonato o bicarbonato cálcico o magnésico. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar además con revestimientos entéricos.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables (que incluyen las emulsiones aceite en agua y agua en aceite), disoluciones (que incluyen las disoluciones acuosas y no acuosas), suspensiones (que incluyen las suspensiones acuosas y no acuosas), jarabes, y elixires que contienen diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica (p.ej., agua). Tales composiciones pueden comprender además, por ejemplo, agentes humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, aromatizantes (p.ej., edulcorantes), y/o perfumantes.
55

La administración parenteral incluye las inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales, y la infusión. Las preparaciones inyectables (p.ej., suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) se pueden formular según la técnica conocida mediante el uso de agentes de dispersión, agentes humectantes, y/o agentes de suspensión adecuados. Los vehículos y disolventes
60 aceptables incluyen, por ejemplo, agua, 1,3-butanodiol, disolución de Ringer, disolución isotónica de cloruro sódico, aceites fijos suaves (p.ej., mono- o diglicéridos sintéticos), ácidos grasos (p.ej., ácido oleico), dimetilacetamida,
65

tensioactivos (p.ej., detergentes iónicos y no iónicos), y/o polietilén glicoles.

Las formulaciones para la administración parenteral se pueden preparar, por ejemplo, a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los excipientes mencionados para el uso en las formulaciones para administración oral. Un compuesto o sal de la invención se puede disolver en agua, polietilén glicol, propilén glicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, y/o diversos tampones. El pH se puede ajustar, si es necesario, con un ácido, base, o tampón adecuados.

Se pueden preparar supositorios para la administración rectal, por ejemplo, mezclando un compuesto o sal de la invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a la temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal, y que por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao; mono-, di-, o triglicéridos sintéticos, ácidos grasos, y/o polietilén glicoles.

La administración tópica incluye el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis.

También se pueden usar otros excipientes y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica.

La dosis diaria total preferida del compuesto o sal (administrado en dosis únicas o divididas) es en general de alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg/kg, más preferiblemente de alrededor de 0,001 a alrededor de 30 mg/kg, y aún más preferiblemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg/kg (es decir, mg del compuesto o sal por kg de peso corporal). Las composiciones de dosis unitarias pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto o sal se repetirá varias veces. Se pueden usar en general múltiples dosis por día para incrementar la dosis diaria total, si se desea.

Los factores que afectan al régimen de dosis preferido incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta, y afección del paciente; la gravedad de la afección patológica; la gravedad de la afección patológica; la vía de administración; consideraciones farmacológicas, tales como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética, y toxicología del compuesto particular o sal usada, si se utiliza un sistema de administración de fármacos; y si el compuesto o la sal se administra como parte de una combinación de fármacos. Así, el régimen de dosis empleado exactamente puede variar ampliamente, y, por lo tanto, puede derivarse del régimen de dosis preferido expuesto anteriormente.

H. Equipos.

Esta invención también se dirige, en parte, a un equipo que comprende uno o más compuestos y/o sales de la invención. El equipo puede contener opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o instrucciones, por ejemplo, para usar el equipo.

I. Métodos de Uso.

Se describe un método para inhibir la replicación de un virus de ARN. El método comprende exponer el virus a uno o más compuestos y/o sales de esta invención. La replicación del virus de ARN se puede inhibir *in vitro*. La replicación del virus de ARN se puede inhibir *in vivo*. El virus de ARN cuya replicación se va a inhibir puede ser un virus de ARN monocatenario, positivo. En algunos de tales casos, el virus de ARN cuya replicación se va a inhibir es un virus de la familia *Flaviviridae*. En algunos de tales casos, el virus de ARN cuya replicación se va a inhibir es VHC.

También se describe un método para inhibir la ARN polimerasa de VHC. El método comprende exponer la polimerasa a uno o más compuestos y/o sales de esta invención. En ciertos casos, la actividad de la ARN polimerasa de VHC se inhibe *in vitro*. En otros casos, la actividad de la ARN polimerasa de VHC se inhibe *in vivo*.

El término "inhibir" significa reducir el nivel de replicación del virus de ARN/actividad de la ARN polimerasa de VHC *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, si un compuesto/sal de la invención reduce el nivel de replicación del virus de ARN en al menos alrededor del 10% en comparación con el nivel de replicación del virus de ARN antes de exponer al virus al compuesto/sal, el compuesto/sal inhibe la replicación del virus de ARN. En ciertas realizaciones, el compuesto/sal puede inhibir la replicación del virus de ARN en al menos alrededor del 20%, al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos alrededor del 90%, o al menos alrededor del 95%.

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición de la ARN polimerasa de VHC. También se describe un método para el tratamiento de la hepatitis C en un animal que necesita tal tratamiento. Estos métodos comprenden administrar al animal uno o más compuestos y/o sales de la invención, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertos casos, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de el/los compuesto(s) y/o sal(es) al animal. "Tratar" significa mejorar, inhibir, erradicar, prevenir, reducir el riesgo, y/o retrasar el inicio de la enfermedad que se está tratando. Los solicitantes pretenden de manera específica que el término "tratar" abarque la administración de los compuestos y/o sales de la invención a un paciente VHC-negativo que es un candidato para un trasplante de órganos. Los métodos de

tratamiento son especialmente adecuados para el uso con seres humanos, pero se pueden usar con otros animales, en particular mamíferos. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad que alcanzará el objetivo de tratar la afección de interés.

5 En ciertos casos, los métodos comprenden la terapia de combinación, en la que el/los compuesto(s) y/o sal(es) de la invención se co-administra(n) con un segundo (o incluso un tercer, cuarto, etc.) compuesto, tal como, por ejemplo, otro agente terapéutico usado para tratar la hepatitis C (p.ej., interferón o combinación de interferón/ribavirina, o un inhibidor de VHC tal como, por ejemplo, un inhibidor de polimerasa de VHC o un inhibidor de proteasa de VHC).
 10 El/los compuesto(s) y/o sal(es) de esta invención también se puede(n) co-administrar con agentes terapéuticos distintos de los agentes terapéuticos usados para tratar la hepatitis C (p.ej., agentes anti-VIH). En estos casos de co-administración, el/los compuesto(s) y/o sal(es) de la invención y el segundo, etc. agente(s) terapéutico(s) se pueden administrar de manera sustancialmente simultánea (p.ej., en un período de alrededor de 5 minutos entre sí), de manera secuencial, o ambas. Se contempla que tales terapias de combinación pueden incluir la administración de un agente terapéutico múltiples veces entre las administraciones de los otros. El periodo de tiempo entre la administración de cada agente puede oscilar desde unos segundos (o menos) hasta varias horas o días, y dependerá, por ejemplo, de las propiedades de cada composición y del ingrediente activo (p.ej., potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida, y perfil cinético), así como de la afección del paciente. El/los compuesto(s) y/o sal(es) de esta invención y el segundo, etc. agente terapéutico se pueden administrar también en una única formulación.

20 Esta invención también se dirige, en parte, al uso de uno o más compuestos y/o sales de la invención, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales para preparar un medicamento. En ciertas realizaciones, el medicamento es para la co-administración con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

25 En ciertas realizaciones, el medicamento es para la inhibición de la replicación de un virus de ARN.

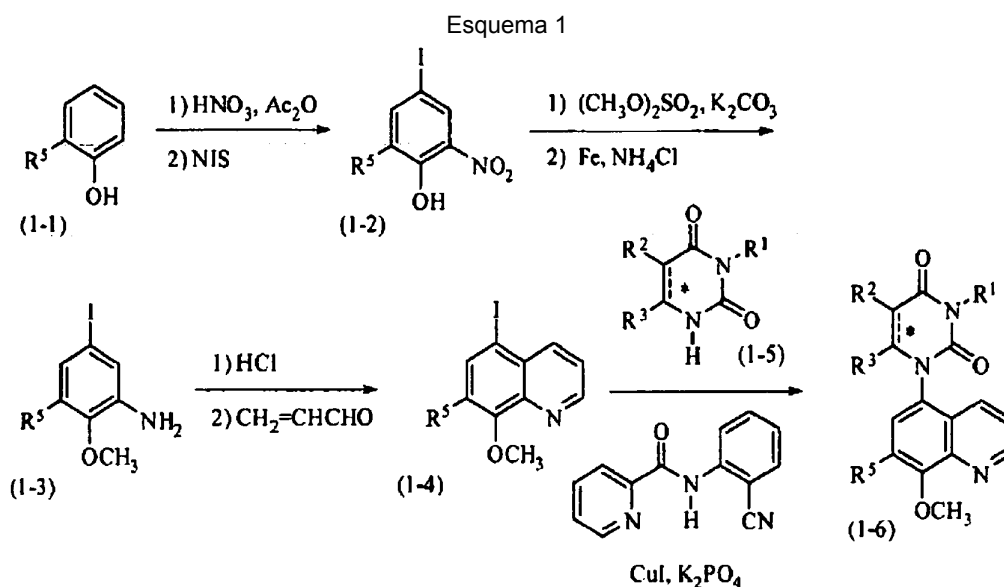
En ciertas realizaciones, el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

30 Esta invención también se dirige, en parte, a uno o más compuestos y/o sales de la invención, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el uso como un medicamento. En ciertas realizaciones, el medicamento es para la inhibición de la replicación de un virus de ARN. En otras realizaciones, el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

J. Métodos de Preparación.

35 Se proporciona información adicional sobre la preparación de los compuestos de fórmulas (I) (y sus sales) en la discusión general y/o los ejemplos de síntesis específicos siguientes. En la discusión siguiente, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, y R^K tienen el significado discutido anteriormente, a menos que se indique de otra manera.

40

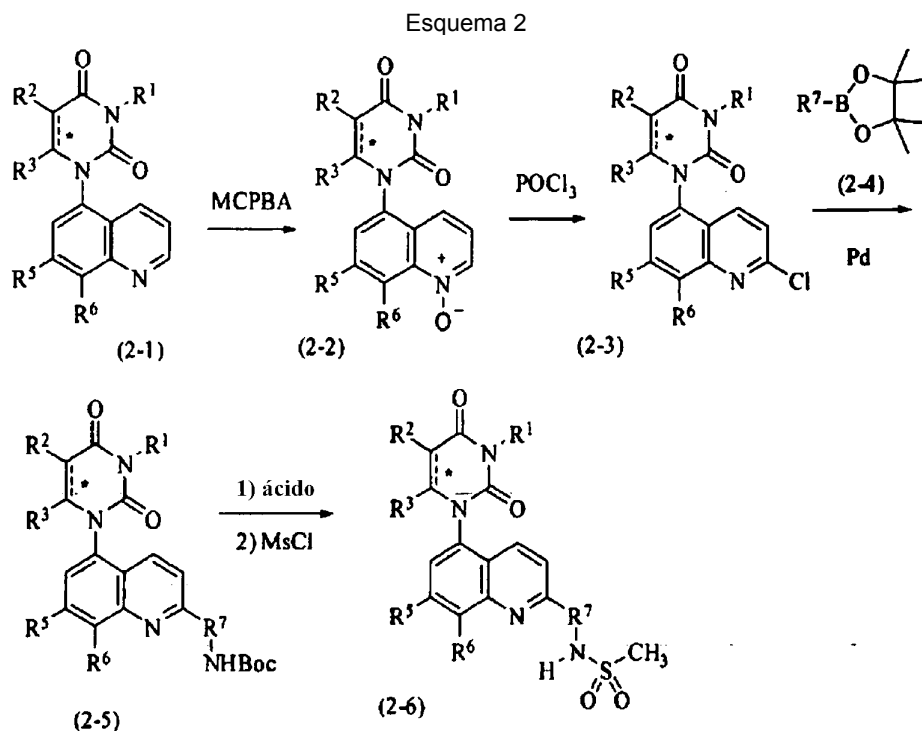


45 Como se describe en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (I-6), en la que R¹, R², R³ y R⁵ son como se describieron en el Sumario de la invención, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I-1). Los compuestos de fórmula (I-1) se pueden hacer reaccionar primero con ácido nítrico en anhídrido acético y después

con *N*-yodosuccinimida (NIS) para proporcionar los compuestos de fórmula (1-2). El fenol de los compuestos de fórmula (1-2) se puede alquilar con sulfato de dimetilo en presencia de base, y después el resto nitro se puede reducir hasta la anilina correspondiente con hierro en presencia de cloruro amónico para proporcionar los compuestos de fórmula (1-3). Los compuestos de fórmula (1-3) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (1-4) mediante tratamiento primero con ácido y después con acroleína. Los compuestos de fórmula (1-4) se pueden acoplar con compuestos de fórmula (1-5) con yoduro de cobre(I) en presencia de una base y un ligando tal como *N*-(2-cianofenil)picolinamida para proporcionar los compuestos de fórmula (1-6). Los compuestos de fórmula (1-6) son representativos de los compuestos de fórmula (1).

5

10



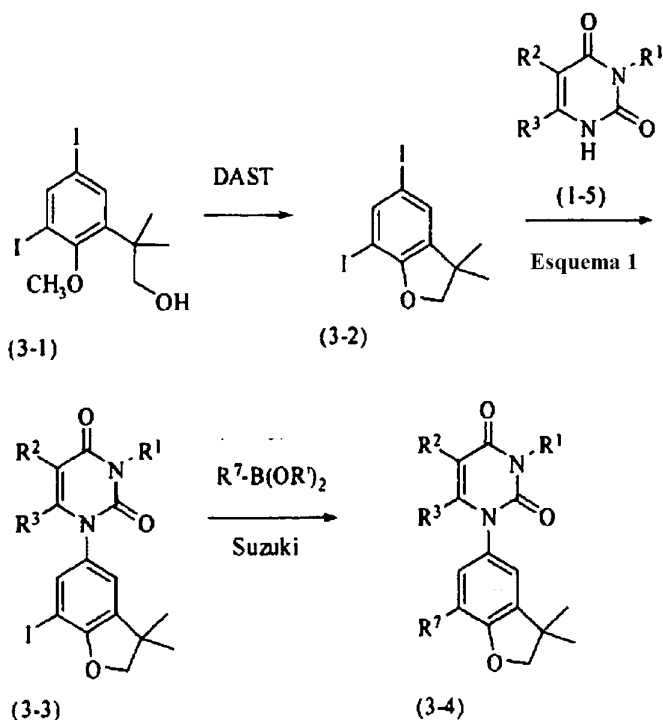
Como se describe en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (2-6), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se describieron en el Sumario de la invención y R^7 es carbociclilo C_5-C_6 , heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo de 2 anillos condensados o heterociclilo de 2 anillos condensados, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (2-1). Los compuestos de fórmula (2-1) se pueden hacer reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA) para proporcionar los compuestos de fórmula (2-2). Los compuestos de fórmula (2-2) se convierten en compuestos de fórmula (2-3) tras el tratamiento con oxiclورو de fósforo. Una reacción de Suzuki entre los compuestos de fórmulas (2-3) y (2-4) (o el ácido borónico correspondiente) proporciona los compuestos de fórmula (2-5). En ciertos casos, R^7 está sustituido con R^j que puede ser alquilocarbonilamino o en particular, *tert*-butoxicarbonilamino. En los casos en los que R^j es *tert*-butoxicarbonilamino, los compuestos de fórmula (1-5) se pueden tratar primero con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético para eliminar el grupo *tert*-butoxicarbonilo, y posteriormente se pueden sulfonilar con un reactivo tal como cloruro de metanosulfonilo (MsCl) para proporcionar los compuestos de fórmula (2-6). Los compuestos de fórmula (2-6) son representativos de los compuestos de fórmula (1).

15

20

25

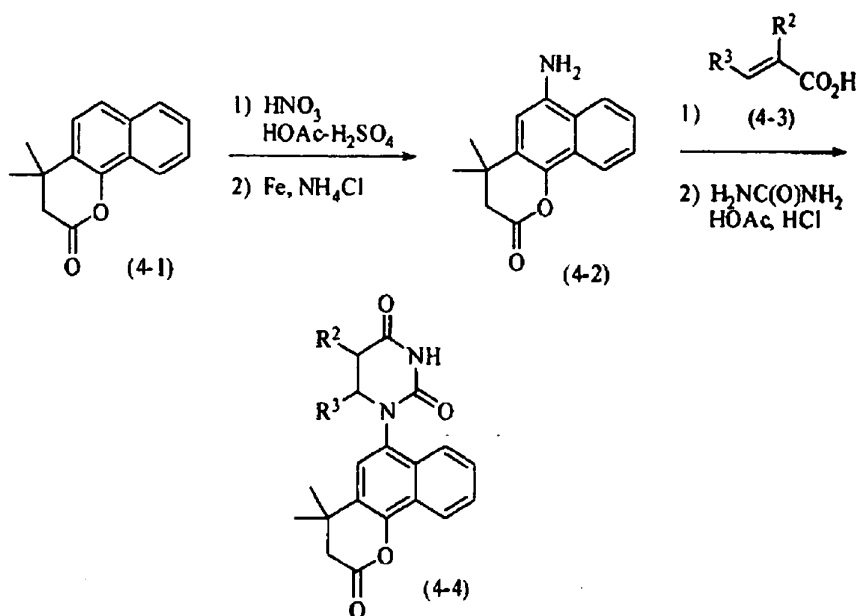
Esquema 3



5 Como se describe en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (3-4), en la que R^1 , R^2 , y R^3 son como se describieron en el Sumario de la invención y R^7 es carbociclilo C_5-C_6 , heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo de 2 anillos condensados o heterociclilo de 2 anillos condensados se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (3-1). Un compuesto de fórmula (3-1) se puede hacer reaccionar con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) para proporcionar el compuesto de fórmula (3-2). Los compuestos de fórmula (1-5) se puede acoplar a un compuesto de fórmula (3-2) mediante el uso de la metodología descrita en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos de fórmula (3-3). Los compuestos de fórmula (3-3) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula $R^7\text{-B(OR')}_2$, en la que R' es hidrógeno, alquilo o junto con el boro y los átomos de oxígeno forma 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, en condiciones de reacción de Suzuki para proporcionar los compuestos de fórmula (3-4). Los compuestos de fórmula (3-4) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

15

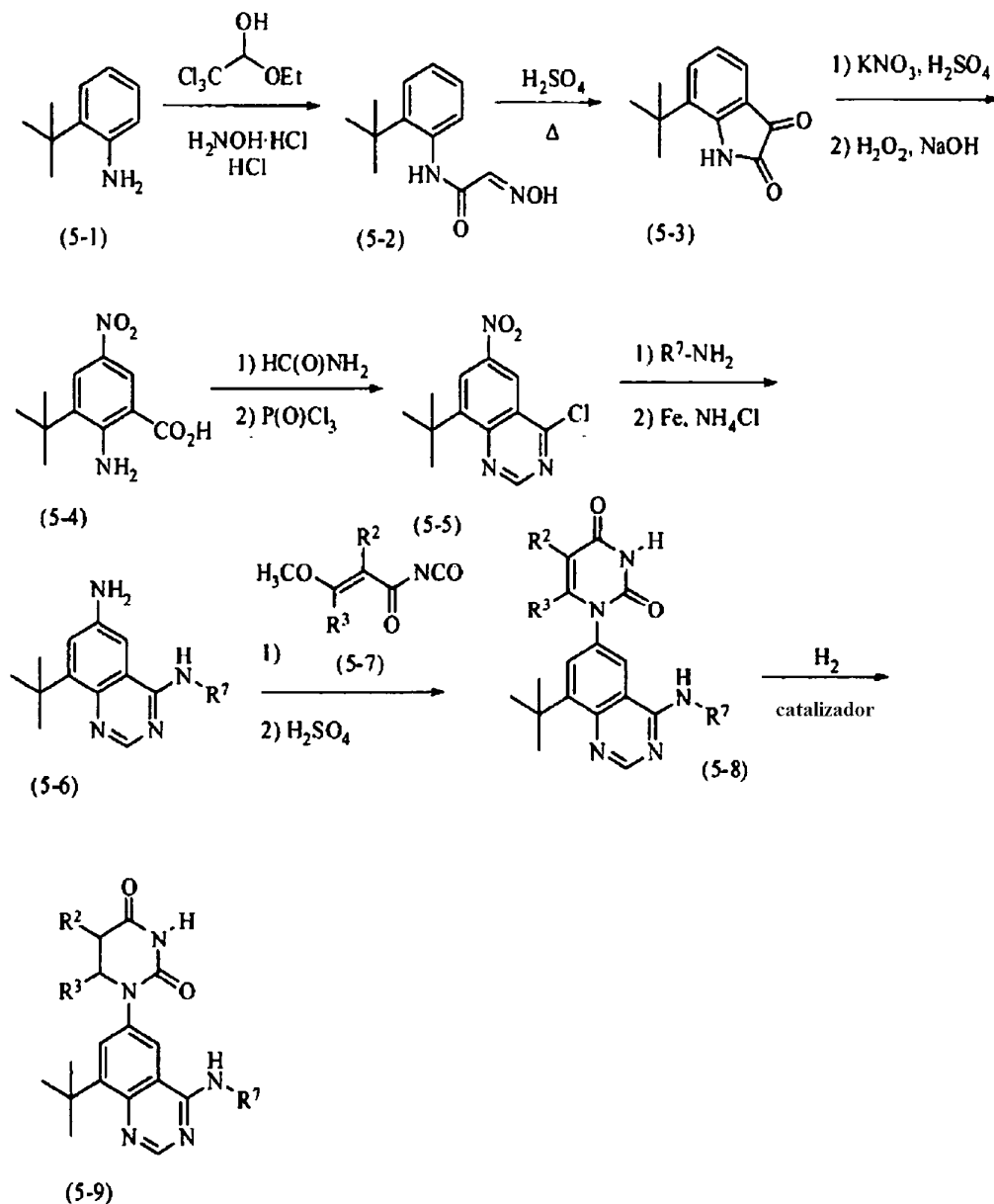
Esquema 4



Como se describe en el Esquema 4, los compuestos de fórmula (4-4), en la que R^2 y R^3 son como se describieron en

el Sumario de la invención, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (4-1). Un compuesto de fórmula (4-1) se puede nitrar con ácido nítrico en una mezcla de ácido acético y ácido sulfúrico. La reducción posterior con hierro en presencia de cloruro amónico proporciona un compuesto de fórmula (4-2). Un compuesto de fórmula (4-2) se puede hacer reaccionar con un ácido acrílico de fórmula (4-3). El tratamiento posterior con urea en condiciones ácidas proporciona los compuestos de fórmula (4-4). Los compuestos de fórmula (4-4) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 5



10 Como se describe en el Esquema 5, los compuestos de fórmula (5-8) y (5-9), en las que R^2 y R^3 son como se describieron en el Sumario de la invención y R^7 es carbociclilo $\text{C}_5\text{-C}_6$, heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo de 2 anillos condensados o heterociclilo de 2 anillos condensados, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (5-1). Una mezcla ácida calentada de un compuesto de fórmula (5-1), hidrocloreto de hidroxilamina, y un reactivo deshidratante se puede tratar con 2,2,2-tricloro-1-etoxietanol para proporcionar un compuesto de fórmula (5-2). Un compuesto de fórmula (5-2) se convierte en un compuesto de fórmula (5-3) tras el tratamiento con ácido. Un compuesto de fórmula (5-3) se puede nitrar con nitrato potásico en presencia de ácido y después hidrolizar con peróxido de hidrógeno en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (5-4). Un compuesto de fórmula (5-4) se puede calentar de manera convencional o en un reactor de microondas en presencia de formamida para generar una quinazolin-4(3H)-ona. La reacción de la quinazolin-4(3H)-ona con oxicloruro de fósforo proporciona un compuesto de fórmula (5-5). La sustitución del cloro en un compuesto de fórmula (5-5) con una amina de fórmula $\text{R}^7\text{-NH}_2$ y la reducción posterior del grupo nitro proporciona los compuestos de fórmula (5-6). La

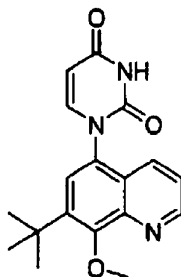
reacción de los compuestos de fórmula (5-6) con un isocianato de 3-metoxiacrililo de fórmula (5-7) y la posterior ciclación en condiciones ácidas proporciona los compuestos de fórmula (5-8). La hidrogenación catalítica de los compuestos de fórmula (5-8) proporciona los compuestos de fórmula (5-9). Los compuestos de fórmulas (5-8) y (5-9) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

5

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos, y no son limitantes para esta descripción de ninguna manera.

10 Ejemplo 1. Preparación de 1-(7-*terc*-butil-8-metoxiquinolin-5-il)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.



15 Parte A. Preparación de 2-*terc*-butil-6-nitrofenol.

Se añadió ácido nítrico (0,595 mL, 13,31 mmoles, 70%) gota a gota a un matraz agitado refrigerado que contenía anhídrido acético (1,26 mL, 13,31 mmoles). La disolución amarilla clara resultante se agitó durante 5 minutos y después se añadió gota a gota a lo largo de 5 minutos a una disolución fría de acetonitrilo (0-5 °C) que contenía 2-*t*-butilfenol (2 g, 13,31 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos después de completar la adición, y después se diluyó con 100 mL de agua. La mezcla se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato magnésico), se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite rojo oscuro se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice mediante elución con 3:1 de hexano/acetona para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite claro (0,64 g, 25%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43 (s, 9H), 6,99 (dd, *J* = 7,7, 8,4, 1H), 7,62 (dd, *J* = 1,6, 7,7, 1H), 7,91 (dd, *J* = 1,8, 8,4, 1H), 10,92 (s, 1H).

25

Parte B. Preparación de 2-*terc*-butil-4-yodo-6-nitrofenol.

Se disolvió 2-*terc*-butil-6-nitrofenol (2,68 g, 13,73 mmoles) en 90 mL de acetonitrilo. El matraz se cubrió con papel de aluminio, y se añadió *N*-yodosuccinimida (3,90 g, 16,47 mmoles) en porciones a intervalos de aproximadamente 15 minutos a lo largo de un periodo de 1 hora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a vacío. El residuo oleoso se disolvió en 100 mL de éter y se trató con 70 mL de una disolución del 10% de tiosulfato sódico con agitación durante 30 minutos. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a vacío. El residuo oleoso marrón se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 2% de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,80 g, 64%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 7,73 (d, *J* = 2,21 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J* = 1,84 Hz, 1 H) 10,89 (s, 1 H).

35

Parte C. Preparación de 1-*terc*-butil-5-yodo-2-metoxi-3-nitrobenzoceno.

40 Se combinó 2-*terc*-butil-4-yodo-6-nitrofenol (0,32 g, 0,997 mmoles), carbonato potásico (0,21 g, 1,495 mmoles) y sulfato de dimetilo (0,105 mL, 1,096 mmoles) y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetona y se concentró a vacío. El residuo oleoso se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (0,25 g, 75%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 9H), 3,73 (s, 3H), 7,79 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,2, 1H).

45

Parte D. Preparación de 3-*terc*-butil-5-yodo-2-metoxianilina.

50 Se combinó 1-*terc*-butil-5-yodo-2-metoxi-3-nitrobenzoceno (0,25 g, 0,746 mmoles), hierro en polvo (0,167 g, 2,98 mmoles) y cloruro amónico (0,048 g, 0,895 mmoles) en una mezcla de 3 mL:3 mL:1 mL de tetrahidrofurano:etanol:agua y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó dos veces con metanol caliente, y el disolvente se concentró a vacío. El residuo oleoso se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,2 g, 88%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 (s, 9H), 3,69 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,65 (d, *J* = 2,4, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,2, 1H).

55

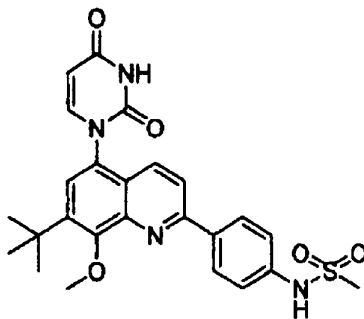
Parte E. Preparación de 7-*terc*-butil-5-yodo-8-metoxiquinolina.

Se trató 3-*terc*-butil-5-yodo-2-metoxianilina (0,2 g, 0,655 mmoles) con ácido clorhídrico 6 N (7 mL) y se calentó a reflujo. Se añadió acroleína (0,263 mL, 3,93 mmoles) gota a gota a lo largo de 2 minutos a la disolución a reflujo. La suspensión espesa inicial se volvió oscura y homogénea a lo largo de 5 minutos tras la adición. El calentamiento de la mezcla de reacción continuó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después, se diluyó con 20 mL de agua, y se extrajo con éter. La capa acuosa se basificó con hidróxido sódico al 15%, y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato magnésico), se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite marrón se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (50 mg, 22%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 (s, 9H), 4,14 (s, 3H), 7,60 (dd, *J* = 4,2, 8,6, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,36 - 8,20 (m, 1H), 9,00 - 8,82 (m, 1 H).

Parte F. Preparación de 1-(7-*terc*-butil-8-metoxiquinolin-5-il)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)diona.

Se combinó 7-*terc*-butil-5-yodo-8-metoxiquinolina (50 mg, 0,147 mmoles), fosfato potásico (2,1 equivalentes, 0,308 mmoles), yoduro de cobre(I) (0,1 equivalentes, 0,015 mmoles), uracilo (1,2 equivalentes, 0,176 mmoles) y *N*-(2-cianofenil)picolinamida (0,2 equivalentes, 0,029 mmoles) y se calentó en sulfóxido de dimetilo (0,6 mL) durante 16 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 5 mL de agua seguido de extracción con 25 mL de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con otros 25 mL de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo oleoso verde se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 2% de metanol/diclorometano para proporcionar 6 mg del compuesto del título que contuvo una impureza coloreada. El material se repurificó en un cartucho de gel de sílice de 1 g mediante elución con un 1% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,2 mg, 5%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 4,22 (s, 3 H) 5,71 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J*=8,46, 4,04 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,70 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 8,09 (dd, *J*=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 8,96 (dd, *J*=4,23, 1,65 Hz, 1 H) 11,50 (s, 1 H).

Ejemplo 2. Preparación de *N*-(4-(7-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-8-metoxiquinolin-2-il)fenil)metanosulfonamida.

Parte A. Preparación de 1-óxido de 7-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-8-metoxiquinolina.

A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contenía 1-(7-*terc*-butil-8-metoxiquinolin-5-il)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (400 mg, 1,229 mmol, Ejemplo 1) en diclorometano (10 mL) se le añadió ácido *m*-cloroperóxibenzoico (551 mg, 2,459 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con diclorometano y se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se concentró a vacío. Se añadió metanol (100 mL) al residuo, y la disolución se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (C18) de fase inversa eluyendo con un 5% a un 40% de acetonitrilo/agua que contenía un 0,1% de ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (101 mg, 24%).

Parte B. Preparación de 1-(7-*terc*-butil-2-cloro-8-metoxiquinolin-5-il)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contenía el producto de la Parte A (61 mg, 0,179 mmol) se le añadió oxiclورو de fósforo (2 mL, 21,46 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (2%-5%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (27 mg, 42%).

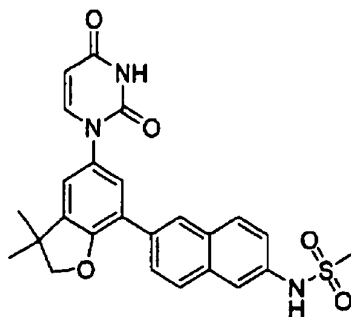
Parte C. Preparación de 4-(7-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-8-metoxiquinolin-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

5 En un tubo de microondas de 5 mL se combinaron el producto de la Parte B (25 mg, 0,069 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (24,40 mg, 0,076 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (4,01 mg, 3,47 μ mol), carbonato sódico 2,0 M (0,139 mL, 0,278 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (2 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, el tubo se selló y se calentó en un microondas (Personal Chemistry (Biotage), Emrys Creator, 300 W) a 80 °C durante 30 minutos, seguido de calentamiento a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (0%-2%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (19 mg, 53%).

15 Parte D. Preparación de *N*-(4-(7-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-8-metoxiquinolin-2-il)fenil)metanosulfonamida.

A un matraz de fondo redondo de 10 mL que contenía el producto de la Parte C (18 mg, 0,035 mmol) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2 mL, 8,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró a vacío, y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno. El residuo bruto se disolvió en piridina (2 mL), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (3,26 μ L, 0,042 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió de nuevo cloruro de metanosulfonilo (3,26 μ L, 0,042 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas, seguido de otra adición de cloruro de metanosulfonilo (326 μ L, 0,042 mmol). Después de otras 2 horas de agitación, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a vacío. El producto se trituró con metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (7 mg, 41%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 3,07 (s, 3 H) 4,34 (s, 3 H) 5,72 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 8,13 (s, 2 H) 8,29 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H) 10,10 (s, 1 H) 11,52 (s, 1 H).

30 Ejemplo 3. Preparación de *N*-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)naftalen-2-il)metanosulfonamida.



35 Parte A. Preparación de ácido 2-(2-hidroxi-3,5-diyodofenil)acético.

A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le añadió ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (Aldrich, 3,04 g, 20 mmol) en acetonitrilo (50 mL) para proporcionar una disolución incolora. Se añadió *N*-yodosuccimida (9,00 g, 40,0 mmol) por porciones a lo largo de 15 minutos para proporcionar una disolución transparente roja/marrón que se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró y el sólido resultante se trituró en 75 mL de agua y se filtró para recoger un sólido naranja que se secó a vacío. El sólido bruto se recrystalizó a partir de tolueno para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo naranja claro (6,0 g, 74%).

45 Parte B. Preparación de 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)acetato de metilo.

A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le añadió el producto de la Parte A (6 g, 14,85 mmol), carbonato potásico (6,16 g, 44,6 mmol), y sulfato de dimetilo (4,12 g, 32,7 mmol) en acetona (49,5 mL) para proporcionar una suspensión marrón. La suspensión se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió, y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta un aceite marrón que se cromatografió en un cartucho de sílice de 40 g eluyendo con 3:1 de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (6,0 g, 94%).

55 Parte C. Preparación de 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo.

A un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se le añadió el producto de la Parte B (1,728 g, 4 mmol) en

tetrahidrofurano anhidro (20 mL) y hexametilfosforamida (2 mL) para proporcionar una disolución incolora. Se añadió yoduro de metilo (1,251 mL, 20,00 mmol) y la disolución se enfrió a -40 °C. Se añadió *t*-butóxido potásico (12,00 mL, 12,00 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a una temperatura de -40 a -20 °C durante 30 minutos y se paró con HCl 1 M a un pH de 1. La mezcla se extrajo con 3×40 ml de acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía rápida con un cartucho de sílice ISCO de 40 g eluyendo con 9:1 de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,63 g, 89%).

Parte D. Preparación de ácido 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico.

Una suspensión del producto de la Parte C (2,63 g, 5,72 mmol) en metanol (40 mL) y tetrahidrofurano (40 mL) se trató con hidróxido sódico 4,0 M (28 mL, 112 mmol) y se calentó a 80 °C durante 48 horas. El disolvente orgánico se evaporó y la disolución acuosa restante se acidificó con HCl 1 M, lo que produjo un sólido que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,46 g, 96%).

Parte E. Preparación de 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol.

Una disolución del producto de la Parte D (1,00 g, 2,242 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se trató gota a gota con disolución de complejo borano/tetrahidrofurano (1,0 M, 20 mL, 20 mmol) y después se calentó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla se trató con metanol (20 mL), se sometió a reflujo durante 30 minutos y se concentró. El residuo resultante se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1) para proporcionar el compuesto del título (810 mg, 84%).

Parte F. Preparación de 5,7-diyodo-3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofurano

En un matraz de fondo redondo 25 mL se añadió el producto de la Parte E, (259 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (5 mL). Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,079 mL, 0,600 mmol) a -78 °C bajo nitrógeno, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente seguido de agitación durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se trató con un 5% de carbonato sódico acuoso. La mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 5% de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (150 mg, 62%).

Parte G. Preparación de 1-(7-yodo-3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

En un tubo de microondas de 20 mL bajo una corriente de nitrógeno se añadió el producto de la Parte F (0,14 g, 0,350 mmol), 1*H*-pirimidin-2,4-diona (0,047 g, 0,420 mmol), y fosfato potásico tribásico (0,156 g, 0,735 mmol) en sulfóxido de dimetilo (1,5 mL) para proporcionar una suspensión incolora. Se añadió *N*-(2-cianofenil)picolinamida (0,016 g, 0,070 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió yoduro de cobre(I) (6,67 mg, 0,035 mmol) y la mezcla se purgó una vez más durante 10 minutos, se colocó bajo nitrógeno y se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua, ajustando el pH a 1 con ácido clorhídrico (1 M). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los lavados orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secaron (sulfato sódico), se agitaron con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo durante 1 hora, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice ISCO de 12 g eluyendo con un 2% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (33 mg, 24%).

Parte H. Preparación de ácido *b*-bromo-2-naftoico.

Se trató una disolución de 6-bromo-2-naftoato de metilo (7,70 g, 29,0 mmol) en 2:1 de tetrahidrofurano:agua (150 mL) con hidróxido de litio hidrato (2,44 g, 58,1 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se concentró a vacío, se diluyó con agua y se enfrió a 0 °C. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 4 N. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se disolvieron en tolueno-acetato de etilo (aprox. 2 L) y se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El sólido marrón se trituró con éter, se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido prácticamente blanco (5,07 g, 70%).

Parte I. Preparación de 6-bromonaftalen-2-amina.

Una disolución del producto de la Parte H (5,07 g, 20,19 mmol) y trietilamina (4,22 mL, 3,07 g, 30,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (155 mL) se trató con la difenilfosforoil azida (6,55 mL, 8,34 g, 30,3 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se trató después con agua (20 mL) seguido de calentamiento a 100 °C durante 1 hora. La disolución se enfrió y el matraz se equipó con una cabeza de destilación de trayectoria corta y la *N,N*-dimetilformamida se eliminó mediante destilación a alto vacío. El residuo sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se filtró a

través de tierra de diatomeas, y el filtrado se lavó con agua (3×) y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido beige (4,48 g, 100 %).

5 Parte J. Preparación de N-(6-bromonaftalen-2-il)metanosulfonamida.

Se trató una disolución del producto de la Parte I (4,48 g, 20,17 mmol) en piridina (100 mL) gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (1,97 mL, 2,89 g, 25,2 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a vacío dos veces. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, ácido cítrico 1 M y salmuera. La capa orgánica se trató con Darco G-60, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró a vacío. El sólido se trituró con éter-hexano, se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido (3,32 g, 55 %).

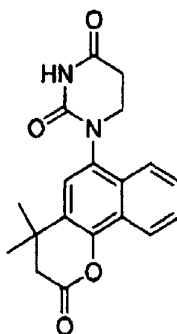
15 Parte K. Preparación de N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Una mezcla del producto de la Parte J (1,00 g, 3,33 mmol), bis(pincolato)diboro (1,27 g, 5,00 mmol), acetato potásico (0,98 g, 9,99 mmol) y Combiphos Pd6 (84 mg, 0,17 mmol) en tolueno (22 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se trató con Darco G-60 y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo de aceite se disolvió en éter y se precipitó mediante la adición de hexanos. El producto se recogió mediante filtración y se lavó con hexanos. La evaporación del filtrado y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 10-60% de acetato de etilo/hexanos proporcionó producto adicional. El compuesto del título obtenido a partir de la cristalización y de la cromatografía se aisló en forma de un sólido blanco (927 mg, 80%).

Parte L. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

30 En un tubo de microondas de 5 mL se añadió el producto de la Parte G (0,03 g, 0,078 mmol), el producto de la Parte K (0,027 g, 0,078 mmol), fosfato potásico tribásico (0,033 g, 0,156 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno-paladio (2,54 mg, 3,90 μmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL). La mezcla se purgó durante 10 minutos con nitrógeno, se selló y se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se trató de manera simultánea con gel de sílice funcionalizado con mercaptopropilo, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó en un cartucho de gel de sílice Isco de 12 g eluyendo con un 2% de metanol/diclorometano seguido de una purificación final mediante cromatografía de fase inversa C18 (acetonitrilo/0,1% de ácido trifluoroacético en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de un único pico en HPLC que tiene una RMN indicativa de una mezcla 2:1 de isómeros conformacionales (10 mg, 26%). ¹H-RMN (300-MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s, 6H) 3,08 (s, 3H) 4,40 (s, 2H) 5,66 (dd, *J*=8,09, 2,21 Hz, 1H) 7,24 - 8,31 (m, 9H) 10,03 (s, 1H) 11,42 (d, *J*=2,21 Hz, 1H).

Ejemplo 4. Preparación de 1-(4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromen-6-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



45

Parte A. Preparación de 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromen-2-ona.

50 A un matraz de fondo redondo de 100 mL se le añadió 1-naftol (10,0 g, 69,35 mmol), ácido 3,3-dimetilacrílico (7,29 g, 72,82 mmol), y ácido metanosulfónico (50 mL). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (500 mL), y se agitó durante 1 hora. La disolución se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos resultantes se combinaron y se lavaron con agua e hidróxido sódico 1 N, se secaron (sulfato magnésico), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 10% de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto

del título en forma de un sólido amarillo claro (11,86 g, 76%).

Parte B. Preparación de 4,4-dimetil-6-nitro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromen-2-ona.

5 A un matraz de fondo redondo de 50 mL se le añadió el producto de la Parte A (5,0 g, 22,12 mmol), ácido acético (7 mL) y ácido sulfúrico concentrado (10 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C, y después se añadió una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (2 mL) y ácido nítrico concentrado (2 mL) gota a gota a lo largo de 15 minutos. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se vertió en agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos resultantes se combinaron y se lavaron con bicarbonato sódico saturado, se secaron
10 (sulfato magnésico), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 25% de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (1,66 g, 28%).

15 Parte C. Preparación de 6-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromen-2-ona.

A un matraz de fondo redondo de 50 mL se le añadió el producto de la Parte B (500 mg, 1,84 mmol), hierro (514 mg, 9,22 mmol) y cloruro amónico (148 mg, 1,5 mmol). A la mezcla se le añadió tetrahidrofurano (10 mL), agua (3 mL) y etanol (10 mL), y la disolución resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato magnésico), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 25% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un
20 aceite naranja (420 mg, 94%).

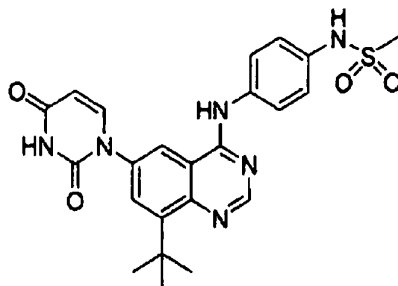
25 Parte D. Preparación de ácido 3-(4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromen-6-ilamino)propanoico.

A un matraz de fondo redondo de 10 mL se le añadió el producto de la Parte C (85 mg, 0,353 mmol), tolueno (5 mL) y ácido acrílico (0,027 mL, 0,388 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 56 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (0-20%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido
30 marrón rojizo (33 mg, 30%).

Parte E. Preparación de t-(4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromen-6-il)dihidropirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

35 A un matraz de fondo redondo de 10 mL se le añadió el producto de la Parte D (30 mg, 0,096 mmol) y urea (12,7 mg, 0,211 mmol). A la mezcla se le añadió ácido acético (3 mL) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 mL). La disolución resultante se calentó a 110 °C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato magnésico), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con
40 gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (0-10%) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 34%).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 (s, 6H), 2,73 (m, 1H), 2,94 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,93 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H).

45 Ejemplo 5. Preparación de N-(4-(8-*terc*-butil-6-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)quinazolin-4-ilamino)fenil)metanosulfonamida.



50 Parte A. Preparación de N-(2-*terc*-butilfenil)-2-(hidroxiimino)acetamida.

A una disolución en ebullición de 2-*terc*-butilanilina (1,0 g, 6,70 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (1,513 g, 21,78 mmol), y sulfato sódico (6,2 g, 43,6 mmol) en ácido clorhídrico 1 N (6,7 mL) y agua (20 mL) se le añadió una disolución caliente de 2,2,2-tricloro-1-etoxietanol (1,556 g, 8,04 mmol) en agua (20 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 40 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con éter dietílico. Los extractos etéreos
55 combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato magnésico), se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se co-evaporó con éter dietílico/benceno para proporcionar un sólido marrón que se purificó mediante

cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 3% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo oscuro (600 mg, 41%).

5 Parte B. Preparación de 7-*terc*-butilisatina.

5 A una disolución agitada de ácido sulfúrico concentrado (9 mL) y agua (0,9 mL) a 65 °C se le añadió el producto de la Parte A (2,112 g, 9,59 mmol) a lo largo de 10 minutos con formación de un color púrpura intenso. La reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió a hielo, y se extrajo con éter dietílico. Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato magnésico), se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (1,825 g, 94%).

15 Parte C. Preparación de 7-*terc*-butil-5-nitroisatina.

15 Una disolución de nitrato potásico (1,04 g, 10,29 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (25 mL) a 0 °C se trató con una disolución del producto de la Parte B (2,092 g, 10,3 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (25 mL) durante 1 hora, y después se continuó con la agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato magnésico), se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido amarillo oscuro (2,55 g, 100%).

20 Parte D. Preparación de ácido 2-amino-3-*terc*-butil-5-nitrobenzoico.

25 Una mezcla del producto de la Parte C (1,0 g, 4,03 mmol) en hidróxido sódico 1,016 N (8,8 mL, 8,94 mmol) y agua (5 mL) se trató con una disolución del 30% de peróxido de hidrógeno (0,93 mL, 9,06 mmol) gota a gota a lo largo de 15 minutos a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y el pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato magnésico), se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (840 mg, 88%).

30 Parte E. Preparación de 8-*terc*-butil-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-ona.

35 Una mezcla del producto de la Parte D (350 mg, 1,469 mmol) y formamida (2 mL, 50,2 mmol) en un tubo de microondas de 5 mL se calentó en un microondas (Personal Chemistry (Biotage), Emrys Creator, 300 W) a 180 °C durante 2,5 horas con agitación. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se secó adicionalmente con una bomba de vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 3% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (189 mg, 52%).

40 Parte F. Preparación de 8-*terc*-butil-4-cloro-6-nitroquinazolina.

45 Una mezcla del producto de la Parte E (200 mg, 0,809 mmol) y oxiclورو de fósforo (3 mL, 32,2 mmol) se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se secó adicionalmente con una bomba de vacío. El residuo se resuspendió en diclorometano (50 mL), se lavó con bicarbonato sódico saturado y agua y salmuera, se secó (sulfato magnésico), se filtró, y se concentró a vacío. El secado a vacío del aceite marrón resultante proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido marrón cristalino (213 mg, 99%).

50 Parte G. Preparación de *N*-(4-(8-*terc*-butil-6-nitroquinazolin-4-ilamino)fenil)metanosulfonamida.

55 Se resuspendió hidrocloreto de *N*-(4-aminofenil)metanosulfonamida (178 mg, 0,798 mmol) en 2-propanol (8 mL) y se trató con trietilamina (0,334 mL, 2,394 mmol) y una disolución del producto de la Parte F (212 mg, 0,798 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El aceite ámbar se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 2,5% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (286 mg, 86%).

60 Parte H. Preparación de *N*-(4-(6-amino-8-*terc*-butilquinazolin-4-ilamino)fenil)metanosulfonamida.

65 Una disolución del producto de la Parte G (296 mg, 0,712 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y etanol absoluto (3 mL) se trató con una disolución de cloruro amónico (250 mg, 4,67 mmol) en agua (1,5 mL) y hierro en polvo (245 mg, 4,38 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato magnésico), se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 58%).

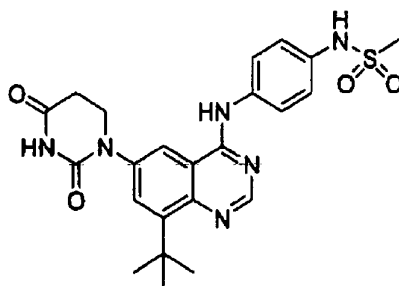
Parte I. Preparación de (*E*)-*N*-(8-*tert*-butil-4-(4-(metilsulfonamido)fenilamino)quinazolin-6-ilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

5 Una disolución del producto de la Parte H (50 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 mL) en un matraz secado a la llama bajo una atmósfera de nitrógeno se trató con tamices moleculares de 4 Å en polvo recién activados y se enfrió a -25 °C. Se añadió a la reacción una disolución de isocianato de (*E*)-3-metoxiacrililoilo 0,55 M en benceno (0,472 mL, 0,259 mmol), recién preparada según el procedimiento de *Synthesis* (2) 239 (2001), gota a gota por medio de una jeringa hermética de gases. La mezcla de reacción se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. El polvo de tamices moleculares se retiró mediante filtración. El polvo recogido de los tamices se lavó a fondo con etanol y tolueno. El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 6% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (63 mg, 93%).

15 Parte J. Preparación de *N*-(4-(8-*tert*-butil-6-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)quinazolin-4-ilamino)fenil)metanosulfonamida.

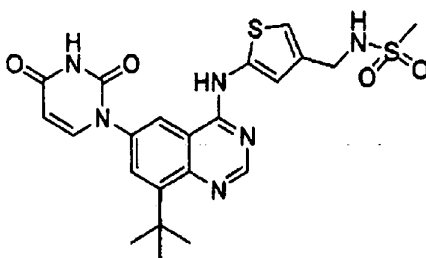
20 Una disolución del producto de la Parte I (30 mg, 0,059 mmol) en 1:1:0,1 (v/v/v) de etanol/agua/ácido sulfúrico concentrado (2 mL) se calentó de temperatura ambiente a 100 °C y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío, y el residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar un aceite dorado. El aceite se resuspendió en agua (10 mL), y el pH se ajustó a 3 con hidróxido sódico 6 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato magnésico), se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (24,7 mg, 81%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 5,78 (d, *J*=7,72 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, *J*=8,82 Hz, 2H), 7,78 (d, *J*=1,84 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=7,72 Hz, 1H), 8,48 (d, *J*=2,21 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,65 (s ancho, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,58 (s ancho, 1H).

Ejemplo 6. Preparación de *N*-(4-(8-*tert*-butil-6-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)quinazolin-4-ilamino)fenil)metanosulfonamida.



30 Un matraz purgado con nitrógeno se cargó con el producto del Ejemplo 5 (22 mg, 0,046 mmol), *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 mL), metanol anhidro (2 mL), y un 5% de rodio sobre alúmina (22 mg). El sistema se evacuó y se rellenó con hidrógeno desde un globo. El ciclo de evacuación/rellenado se repitió tres veces. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 4,5 horas (reacción ~30% completa). Se añadió más cantidad de 5% de rodio sobre alúmina (22 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 22 horas bajo hidrógeno (1 atm). La reacción se filtró a vacío a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla y el catalizador recogidos se lavaron a fondo con *N,N*-dimetilformamida. El filtrado y los lavados se concentraron a vacío y se secaron adicionalmente con una bomba de vacío. La trituración del sólido resultante con un 10% de metanol/diclorometano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (16 mg, 67%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 (s, 9H), 2,79 (1, *J*=6,62 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,95 (t, *J*=6,62 Hz, 2H), 7,23 (d, *J*=9,19 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*=8,82 Hz, 2H), 7,78 (d, *J*=1,84 Hz, 1H), 8,27 (d, *J*=1,84 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).

45 Ejemplo 7. Preparación de *N*-((5-(8-*tert*-butil-6-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)quinazolin-4-ilamino)tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.



Parte A. Preparación de (5-nitrotiofen-3-il)metanol.

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 mL se añadió ácido 5-nitrotiofen-3-carboxílico (Alfa, 693 mg, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) para proporcionar una disolución incolora. Se añadió una disolución de complejo borano-tetrahidrofurano (8,0 mL, 1 M) en un goteo rápido y la mezcla resultante se calentó a reflujo suave durante 45 minutos, se enfrió y después se vertió en agua helada. El pH de la mezcla se ajustó a 3 con HCl 1 M y se extrajo en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró para eliminar el agente secante y se concentró a vacío, lo que dejó un residuo amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 2% de CH₃OH/CH₂Cl₂ para proporcionar un aceite amarillo, (0,61 g, 96%).

Parte B. Preparación de 4-(clorometil)-2-nitrotiofeno.

- 15 A un matraz de fondo redondo de 25 mL se le añadió cloruro de tionilo (0,330 mL, 4,52 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) para proporcionar una disolución incolora. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (0,356 mL, 4,60 mmol) y la disolución clara se calentó a 40 °C durante 2 horas y se concentró. El residuo se redisolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y el compuesto preparado en la Parte A (600 mg, 3,77 mmol) se añadió gota a gota en forma de una disolución en tetrahidrofurano (5 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora y se paró con salmuera. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2×15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el reactivo secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo oleoso. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5:1 de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,39 g, 58%).

Parte C. Preparación de metilsulfonil((5-nitrotiofen-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.

- 30 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió el compuesto preparado en la Parte B (390 mg, 2,196 mmol), metilsulfonilcarbamato de *terc*-butilo (514 mg, 2,64 mmol), y carbonato potásico (303 mg, 2,196 mmol) en dimetilacetamida (10 mL) para proporcionar una suspensión marrón. La suspensión se calentó a 50 °C durante 16 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío, lo que dejó un residuo marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:1 de hexano/acetato de etilo y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,55 g, 74%).

Parte D. Preparación de *N*-((5-nitrotiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.

- 40 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió el producto de la Parte C (1,009 g, 3,0 mmol) a una disolución de HCl 4 M en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,691 g, 97%); MS (DCI+) *m/z* 254 (M+NH₄)⁺.

45 Parte E. Preparación de *N*-((5-(8-*terc*-butil-6-nitroquinazolin-4-ilamino)tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.

- 50 El producto de la Parte D (277 mg, 1,172 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) bajo nitrógeno. Se añadió hierro en polvo (327 mg, 5,86 mmol) y una disolución de cloruro amónico (94 mg, 1,759 mmol) en agua (5,00 mL), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se repartió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica separada se lavó con agua (2×50 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con un 6% de CH₃OH/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto en forma de un sólido de color dorado (105 mg, 43%).

55 Parte F. Preparación de *N*-((5-(8-*terc*-butil-6-nitroquinazolin-4-ilamino)tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.

Una disolución del compuesto preparado en la Parte E (88,3 mg, 0,428 mmol) en 2-propanol (2 mL) se trató con trietilamina (0,18 mL, 1,284 mmol) y una disolución del producto de la Parte F del Ejemplo 5 (114 mg, 0,428 mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó después a 100 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se secó adicionalmente con una bomba de vacío. El aceite de color ámbar se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 3% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (97 mg, 52%).

Parte G. Preparación de *N*-((5-(6-amino-8-*tert*-butilquinazolin-4-ilamino)tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.

Una disolución del producto de la Parte F (93 mg, 0,214 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y etanol (2 mL) se trató con una disolución de cloruro amónico (17,13 mg, 0,32 mmol) en agua (1 mL) y hierro en polvo (59,6 mg, 1,068 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó después con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato magnésico), se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 5% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo oscuro (79 mg, 91%).

Parte H. Preparación de (*E*)-*N*-(8-*tert*-butil-4-(4-(metilsulfonamidometil)tiofen-2-ilamino)quinazolin-6-ilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

El producto de la Parte G (77 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento de la Parte I del Ejemplo 5 y se purificó mediante cromatografía rápida en columna con gel de sílice eluyendo con un 5% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (68 mg, 67%).

Parte I. Preparación de *N*-((5-(8-*tert*-butil-6-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)quinazolin-4-ilamino)tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.

El producto de la Parte H (63 mg, 0,118 mmol) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento de la Parte J del Ejemplo 5. El residuo de producto bruto se trituró con un pequeño volumen de 4% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (33 mg, 56%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,61 (s, 9H), 2,87 (s, 3H), 4,11 (d, *J*=5,88 Hz, 2H), 5,79 (d, *J*=8,09 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,54 (t, *J*=6,25 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,72 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 11,59 (s, 1H).

Ensayo de inhibición de la polimerasa de VHC

Se incubaron diluciones en serie a un medio (ensayo de inhibición fraccionada) o un intervalo más estrecho de diluciones que abarcaban la *Cl*₅₀ del inhibidor (ensayo de unión ajustada) de los inhibidores con Tris-Cl 20 mM de pH 7,4, MnCl₂ 2 mM, ditiotreitól 1 mM, ácido etilendiamintetraacético (EDTA) 1 mM, GTP 60 a 125 μM y Δ21 NS5B 20 a 50 nM (Cepa de VHC 1B (BK, número de acceso de Genbank M58335, o H77, número de acceso de Genbank AF011751)) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició mediante la adición de CTP 20 μM, ATP 20 μM, ³H-UTP (10 mCi/μmol) 1 μM, ARN molde 5 nM y 0,1 U/μL de inhibidor de RNasa (RNasin, Promega), y se dejó transcurrir durante 2 a 4 horas a temperatura ambiente. El volumen de reacción fue 50 μL. La reacción se terminó mediante la adición de 1 volumen de espermina 4 mM en Tris-Cl 10 mM de pH 8,0, EDTA 1 mM. Después de una incubación durante al menos 15 minutos a temperatura ambiente, el ARN precipitado se capturó mediante filtración a través de un filtro GF/B (Millipore) en un formato de 96 pocillos. La placa de filtro se lavó tres veces con 200 μL cada una de espermina 2 mM, Tris-Cl 10 mM de pH 8,0, EDTA 1 mM, y 2 veces con etanol. Después de secar al aire, se añadieron 30 μL de mezcla de centelleo Microscint 20 (Packard) a cada pocillo, y se determinaron las cpm retenidas mediante recuento de centelleo. Se calcularon los valores de *Cl*₅₀ mediante una ecuación de regresión no lineal de dos variables con el uso de un control sin inhibir y una muestra de control completamente inhibida para determinar el mínimo y del máximo de la curva. Se llevaron a cabo ensayos de unión ajustada con los compuestos que exhibieron valores de *Cl*₅₀ menores de 0,005 μM en el ensayo de inhibición fraccionada para medir con más precisión los valores de *Cl*₅₀. Las cpm retenidas se representaron frente a la concentración de inhibidor, y se ajustaron a la ecuación 1 mediante el uso de una regresión no lineal (ref. 1) para obtener los valores de *Cl*₅₀:

$$\text{cpm retenidas} = A \sqrt{\{(Cl_{50} + I_t - E_t)^2 + 4 * Cl_{50} * E_t\} - (Cl_{50} + I_t - E_t)} \quad (\text{ecuación 1})$$

en la que $A = V_{\max}[S]/2(K_m + [S])$; I_t = concentración de inhibidor total y E_t = concentración activa total de enzima.

Ref. Morrison, J. F. y S. R. Stone. 1985. Approaches to the study and analysis of the inhibition of enzymes by slow- and tight-binding inhibitors. *Comments Mol. Cell. Biophys.* 2; 347-368.

La secuencia del ARN molde usado fue:

5'-GGGCGAAUUG GGCCUCUAG

AUGCAUGCUC GAGCGGCCGC CAGUGUGAUG GAUAUCUGCA GAAUUCGCCC

UUGGUGGCUC CAUCUAGCC CUAGUCACGG CUAGCUGUGA AAGGUCCGUG

AGCCGCUUGA CUGCAGAGAG UGCUGAUACU GGCCUCUCUG CAGAUAAGUC-3'

5 Cuando se ensayaron mediante el método anterior, los compuestos de esta invención inhibieron la polimerasa de VHC 1A y/o 1B. La leyenda de la siguiente tabla es como sigue: A -- $CI_{50} \leq 0,01 \mu M$; B -- $0,1 \mu M \geq CI_{50} > 0,01 \mu M$; C - $1 \mu M \geq CI_{50} > 0,1 \mu M$; y D -- $CI_{50} > 1 \mu M$; ND - no determinado.

Tabla CI_{50}

compuesto	1a	1 ^b	compuesto	1a	1 ^b
1	B	B	2	D	D
3	A	B	4	D	C
5	B	B	6	B	B
7	B	A			

10 Ensayo de Replicones de Polimerasa de VHC

15 Se usaron dos líneas celulares con replicones subgenómicos estables para la caracterización de los compuestos en cultivo celular: una derivada del genotipo 1a-H77 y una derivada del genotipo 1b-Con1 (obtenidas de Apath, LLC, St. Louis, MO). Todas las construcciones de replicones fueron replicones subgenómicos bicistrónicos similares a los descritos en SCIENCE 285:110-3(1999). La construcción de replicón del genotipo 1a contiene la región codificante NS3-NSSB derivada de la cepa H77 de VHC (1a-H77) (J. VIROL. 77:3181-90 (2003)). El replicón también tiene un gen indicador de luciferasa de luciérnaga y un marcador seleccionable de neomicina fosfotransferasa (Neo). Estas dos regiones codificantes, separadas por la proteasa 2a de FMDV, comprenden el primer cistron de la construcción de replicón bicistrónica, y el segundo cistron contiene la región codificante NS3-NS5B con la adición de las mutaciones adaptativas E1202G, K1691R, K2040R y S2204I. La construcción de replicón 1b-Con1 es idéntica al replicón 1a-H77, excepto en que la región codificante NS3-NS5B derivó de la cepa 1b-Con1, y las mutaciones adaptativas son E1202G, T1280I y S2204I. Las líneas celulares con replicones se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía un 10% (v/v) de suero bovino fetal (FBS), 100 UI/mL de penicilina, 100 mg/mL de estreptomycin (Invitrogen), y 200 mg/mL de G418 (Invitrogen).

25 Los efectos inhibitorios de los compuestos sobre la replicación de VHC se determinaron midiendo la actividad del gen indicador de luciferasa. Brevemente, se sembraron células que contenían replicones en placas de 96 pocillos a una densidad de 5000 células por pocillo en 100 μL de DMEM que contenía un 5% de FBS. 16-24 horas más tarde, los compuestos se diluyeron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para generar una disolución de reserva 200x en una serie de ocho diluciones semi-logarítmicas. La serie de diluciones se diluyó después adicionalmente 100 veces en el medio que contenía un 5% de FBS. Se añadió medio con el inhibidor a las placas de cultivo celular incubadas durante la noche que ya contenían 100 μL de DMEM con un 5% de FBS. En los ensayos que midieron la actividad inhibitoria en presencia de plasma humano, el medio de las placas de cultivo celular incubado durante la noche se sustituyó con DMEM que contenía un 40% de plasma humano y un 5% de FBS. Las células se incubaron durante tres días en los incubadores de cultivos tisulares y después se lisaron para la extracción del ARN. Para el ensayo de luciferasa, se añadieron 30 μL de tampón de lisis pasiva (Promega) a cada pocillo, y después las placas se incubaron durante 15 minutos con agitación suave para lisar las células. Se añadió una disolución de luciferina (50 a 100 μL , Promega) a cada pocillo, y se midió la actividad de luciferasa con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Se calculó el porcentaje de inhibición de la replicación del ARN de VHC para cada concentración de compuesto, y se calculó el valor de CE_{50} mediante el uso de un ajuste de curvas de regresión no lineal respecto de la ecuación logística de 4 parámetros y el programa informático GraphPad Prism 4.

45 Cuando se ensayaron mediante el método anterior, los compuestos de esta invención inhibieron la polimerasa de VHC 1A y/o 1B. La leyenda de la siguiente tabla es como sigue: A - $CE_{50} \leq 0,01 \mu M$; B -- $0,1 \mu M \geq CE_{50} > 0,01 \mu M$; C - $1 \mu M \geq CE_{50} > 0,1 \mu M$; y D - $CE_{50} > 1 \mu M$; ND - no determinado.

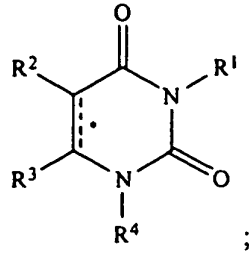
Tabla CE_{50}

compuesto	1a	1 ^b	compuesto	1a	1 ^b
1	C	A	2	ND	ND
3	C	B	4	ND	ND
5	D	C	6	C	C
7	D	C			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal del mismo, en el que:

5 el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (I):

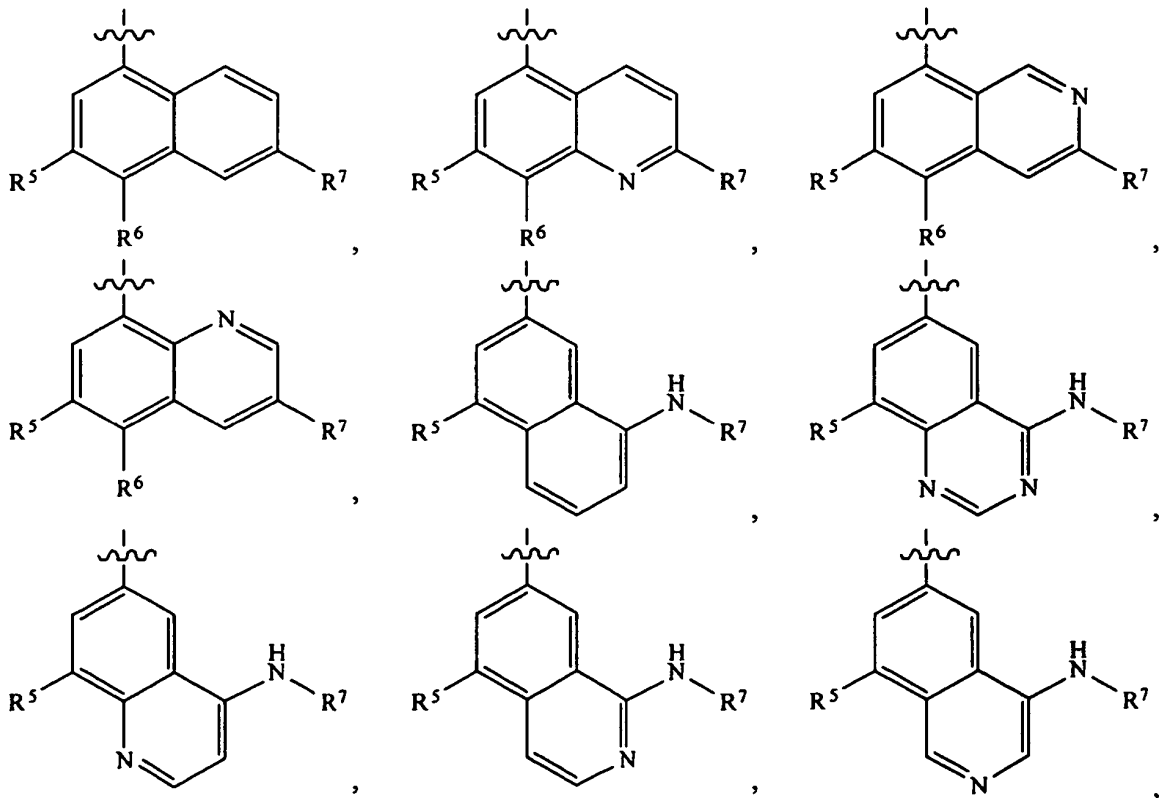


10 ---^{*} se selecciona del grupo que consiste en un enlace simple carbono-carbono y un enlace doble carbono-carbono;

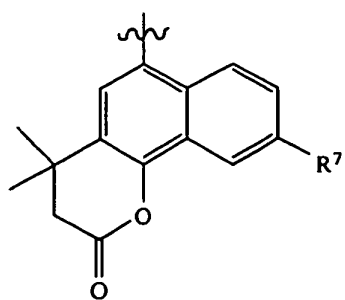
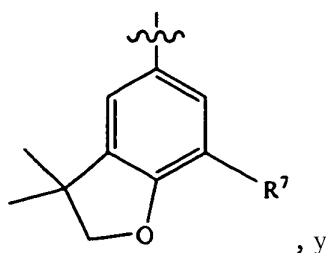
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y grupo protector de nitrógeno;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, metilo, ciclopropilo, y ciclobutilo;

15 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, y metilo; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en



20



R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

(a) el amino, aminocarbonilo, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, y alquilsulfonilo, o

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple, y

(b) el alquilo, alquenoilo, alquinilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, y alquilsulfonilo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple, y

(c) el carbociclilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, halógeno, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, y heterociclilo, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno del amino, forman un heterociclilo de anillo simple;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquilsulfonilo, amino, carbocicilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, y halógeno;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbociclilo C₅-C₆, heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo de 2 anillos condensados, y heterociclilo de 2 anillos condensados, en los que:

el carbociclilo C₅-C₆, heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo de 2 anillos condensados, y heterociclilo de 2 anillos condensados están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, y R^K;

cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, azido, y aldehído, en el que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, y alquinilo;

cada R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, y alquinilo, en los que:

5 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

10 el amino, imino, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo, y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo, y alquiloxi, en los que:

la porción amino del alquilsulfonilamino está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo;

15 cada R^G se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, en el que:

20 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

25 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo;

cada R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfoniloxi, alquenilsulfoniloxi, y alquinilsulfoniloxi, en los que:

30 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

35 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo;

40 cada R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicilcarbonilo, y heterocicilcarbonilo, en los que:

45 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, y alquinilcarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, y

50 (b) el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxialquilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino, en los que:

55 el carbociclilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, y oxo;

60 cada R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicililsulfonilamino, heterocicililsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, y alquinilsulfonilaminoimino, en los que:

65 (a) la porción amino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, en los que:

(1) la porción carbociclilo del carbociclilalquilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halógeno, nitro, ciano, azido, oxo, y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo,

(b) la porción alquilo, alquenilo, y alquinilo de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halógeno, oxo, amino, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, y alquiniloxi, en los que:

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo;

(c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halógeno, nitro, ciano, azido, y amino, en los que:

el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo; y

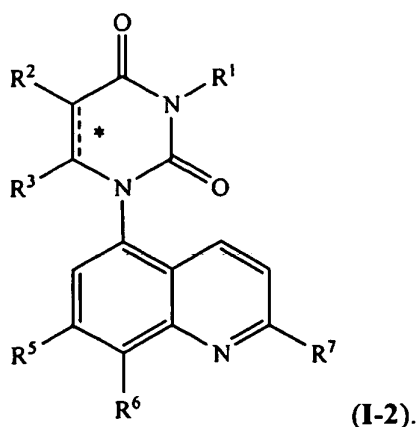
cada R^k se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo, en los que:

(a) el alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquiniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, en los que:

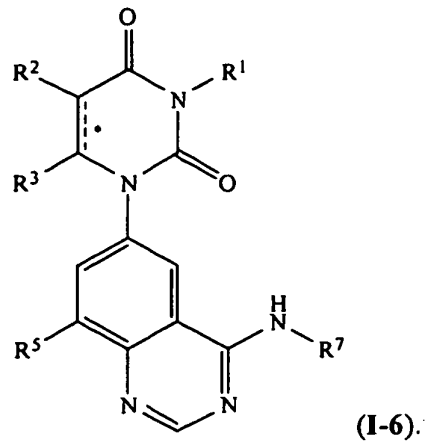
el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo; y

(b) el aminosulfonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo.

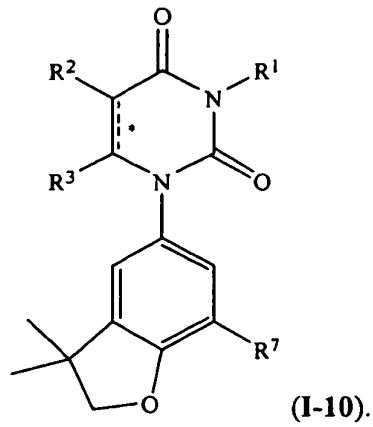
2. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que el compuesto corresponde en estructura a la fórmula I-2:



o a la fórmula I-6:

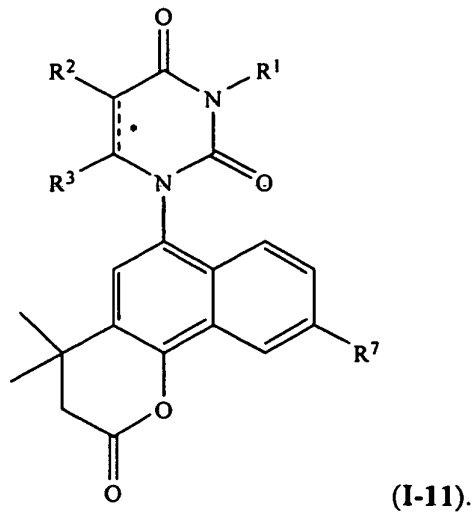


o a la fórmula I-10:



5

o a la fórmula I-11:



10

3. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que $\overset{*}{\text{---}}$ es un enlace simple carbono-carbono o en el que $\overset{*}{\text{=}}$ es un enlace doble carbono-carbono.

15

4. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

5. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y halógeno.
- 5 6. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y oxo.
7. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, y alquiloxi.
- 10 8. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^5 es terc-butilo.
9. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 y heterociclilo de 5-6 miembros, en los que:
- 15 (a) el alquilo C_1-C_4 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halógeno seleccionados independientemente; y
- (b) el heterociclilo de 5-6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes alquilo C_1-C_4 seleccionados independientemente.
- 20 10. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en terc-butilo, trifluorometilo, y heterociclilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con metilo.
- 25 11. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alqueno, alquilo, alquiloxi, amino, y halógeno, o en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etenilo, etilo, hidroxilo, metoxi, amino, y yodo.
- 30 12. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^7 es hidrógeno o carbociclilo C_5-C_6 sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , y R^K .
- 35 13. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^7 es heterociclilo de 5-6 miembros sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en R^F y R^J .
14. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^F es alquilsulfonilamino.
15. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

