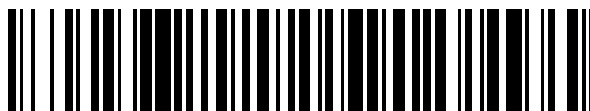


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 251**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2006 E 11176338 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2447266**

54 Título: **Compuesto de pirimidopiridina usado como un modulador de CSBP/RK/p38**

30 Prioridad:

25.03.2005 US 665315 P

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

22.10.2013

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BOEHM, JEFFREY C.;
CALLAHAN, JAMES FRANCIS;
COOPER, ANTHONY WILLIAM JAMES;
LIVIA, STEFANO;
NEVINS, NEYSA;
NORTON, BETH A. y
WAN, ZEHONG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 426 251 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

Compuesto de pirimidopiridina usado como un modulador de CSBP/RK/p38

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso y su uso como un agente farmacéutico, particularmente como un inhibidor de la quinasa p38, para el tratamiento de determinadas enfermedades y afecciones.

Antecedentes de la invención

La transducción de señales intracelulares es el medio por medio del cual las células responden a los estímulos extracelulares. Independientemente de la naturaleza del receptor de la superficie celular (por ejemplo, proteína tirosina quinasa o de siete dominios transmembrana y acoplada a proteína G), las proteína quinasas y las fosfatasa
junto con las fosfolipasas son la maquinaria esencial mediante la cual la señal se transmite posteriormente al interior de la célula [Marshall, J. C. Cell, 80, 179-278 (1995)]. Las proteína quinasas se pueden categorizar en cinco clases siendo las dos clases principales tirosina quinasas y serina/treonina quinasas, dependiendo de si la enzima fosforila su sustrato o sustratos en uno o más restos específicos de tirosina o serina/treonina [Hunter, T., Methods in Enzymology (Protein Kinase Classification) pág. 3, Hunter T.; Sefton, B. M., eds. vol. 200, Academic Press, San Diego, 1991].

Actualmente se entiende que tres rutas intracelulares relacionadas principales, las quinasas activadas por mitógeno, o MAPK, transducen señales procedentes de muchos estímulos extracelulares tales como estrés ambiental, agentes infecciosos, citocinas y factores de crecimiento. Las MAPK modulan la actividad de numerosas funciones celulares tales como la translocación y activación de factores de transcripción que controlan la transcripción de moléculas efectoras tales como citocinas, COX-2, iNOS; la actividad de quinasas aguas abajo que efectúan la traducción de ARNm; y rutas del ciclo celular a través de la transcripción o modificación de enzimas. Una de estas tres rutas principales es la ruta p38 MAPK, que se refiere en la mayoría de los tipos celulares a la isoforma p38 α que se expresa de forma ubicua. El papel de p38 en una multitud de funciones, particularmente relacionadas con la respuesta inflamatoria se ha esclarecido usando inhibidores selectivos de p38 en numerosos estudios *in vitro* e *in vivo*. Estas funciones se han revisado de forma exhaustiva y se puede encontrar un sumario en Nature Reviews [Kumar, S. Nature Rev. Drug Discovery, 2: 717 (2003)]

Los estímulos extracelulares tales como los que se han descrito anteriormente se generan en varias enfermedades crónicas que actualmente se comprende que tienen una patofisiología subyacente común denominada inflamación. Una condición ambiental adversa o daño celular local activa las rutas de respuesta celular, incluyendo pero sin limitación p38; las células locales posteriormente generan citocinas y quimiocinas, reclutando a su vez linfocitos tales como neutrófilos y otros granulocitos. En una respuesta secundaria, las consecuencias incluyen el reclutamiento de linfocitos adicionales tales como células fagocíticas adicionales o linfocitos T citotóxicos, y en última instancia se inicia la respuesta inmunitaria adaptativa a través de la activación de linfocitos T. Actualmente no se comprende totalmente cómo esta respuesta inflamatoria aguda se convierte en una respuesta crónica que conduce a enfermedades tales como artritis reumatoide (AR), aterosclerosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad intestinal inflamatoria (EII), etc. Sin embargo, se reconoce que las características de la inflamación contribuyen a un gran número de enfermedades crónicas y se acepta que rutas tales como la ruta de p38 contribuyen a la iniciación de las enfermedades inflamatorias.

Por ejemplo, se considera que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica, que se desarrolla como respuesta a una lesión de la pared de los vasos y se caracteriza por el desarrollo complejo de un ateroma oclusivo y protrombótico. La patogénesis de esta lesión generalmente implica disfunción endotelial (NO biodisponible reducido), expresión de moléculas de adhesión, adhesión e infiltración de leucocitos, generación de citocinas y factores de crecimiento, acumulación de células espumosas, expansión lípidos y matriz extracelular, activación de metaloproteasas de matriz (MMP) y proliferación de células del músculo liso vascular.

El descubrimiento de p38 (denominado inicialmente CSBP, ahora p38; las isoformas p38 α y p38 β son las dianas de los compuestos descritos) proporcionó un mecanismo de acción de una clase de compuestos antiinflamatorios para los cuales SK&F 86002 era el ejemplo prototípico. Estos compuestos inhibían la síntesis de IL-1 y TNF en monocitos humanos a concentraciones en el intervalo uM bajo [Lee, y col., Int. J. Immunopharmac. 10 (7), 835 (1988)] y mostraban actividad en modelos animales que son refractarios a inhibidores de ciclooxigenasa [Lee; y col., Annals N.Y. Acad. Sci., 696, 149 (1993)].

El mecanismo mediante el cual las señales de estrés (incluyendo infección bacteriana y viral, citocinas proinflamatorias, oxidantes, luz UV y estrés osmótico) activan p38 es a través de la activación de quinasas aguas arriba de p38 que, a su vez, fosforilan p38 en la treonina 180 y la tirosina 182 dando como resultado la activación de p38. La MAPKAP quinasa-2 y la MAPKAP quinasa-3 se han identificado como sustratos aguas abajo de CSBP/p38 las cuales, a su vez, fosforilan la proteína de choque térmico Hsp27 y otros sustratos. Los sustratos aguas abajo adicionales que se sabe que se fosforilan por p38 incluyen quinasas (Mnk1/2, MSK1/2 y PRAK) y factores de transcripción (CHOP, MEF2, ATF2 y CREB). Aunque muchas de las rutas de señalización necesarias para la transducción de estímulos de estrés siguen siendo desconocidas, parece evidente que están implicados muchos de

los sustratos de p38 enumerados anteriormente. [Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361 (1997) y Lee, J.C. y col, Pharmacol. Ther. vol. 82, Nº 2-3, págs. 389-397, 1999]. También están surgiendo indicios de que p38 está implicada en la modulación de la actividad de la ruta de señalización de NF- κ B a través de un papel en la fosforilación o acetilación de histonas o a través de la reducción de la capacidad de transcripción del complejo NF- κ B [Saccini, S. Nature Immunol, 3: 69-75, (2002); Carter, AB y col, J. Biol. Chem. 274: 30858-63 (1999)]. Finalmente, se ha descrito un papel de p38 en la generación de la respuesta de IFN a través de la activación mediante el receptor de IFN de tipo I [Platanias, Pharmacol. Therap. 98: 129-142 (2003)]. La activación de p38 está implicada en la regulación transcripcional de genes sensibles a IFN a través de la modificación de factores de transcripción específicos que se unen a elementos promotores en estos genes. La fosforilación directa de STAT mediante p38 no se ha demostrado de forma concluyente.

Además de inhibir la regulación positiva de IL-1 y TNF en respuesta a estímulos inflamatorios, los inhibidores de quinasa p38 (por ejemplo, SK&F 86002 y SB-203580) son eficaces en varios tipos celulares diferentes al reducir la síntesis de una amplia diversidad de proteínas proinflamatorias incluyendo IL-6, IL-8, GM-CSF, RANTES y COX-2. Los inhibidores de la quinasa p38 también han mostrado suprimir la expresión inducida por TNF de VCAM-1 en las células endoteliales, la fosforilación inducida por TNF y la activación de la PLA2 citosólica y la síntesis estimulada por IL-1 de collagenasa y estromelina. Estos y otros datos adicionales demuestran que p38 está implicada no sólo en la síntesis de citocinas en respuesta al estrés, sino también en la propagación de la señalización de citocinas consiguiente [quinasa CSBP/P38 revisada en Cohen, P. Trends Cell Biol, 353-361 (1997)].

La interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) son citocinas inflamatorias importantes producidas por una diversidad de células, tales como monocitos, macrófagos y células de músculo liso. Se ha demostrado que la IL-1 interviene en una diversidad de actividades biológicas que se piensa que son importantes en la inmunorregulación y otras situaciones fisiológicas tales como la inflamación [Véase, por ejemplo, Dinarello y col., Rev. Infect. Disease, 6, 51 (1984)]. La miríada de actividades biológicas conocidas de la IL-1 incluyen la activación de linfocitos T auxiliares, inducción de fiebre, estimulación de la producción de prostaglandinas o collagenasa, quimiotaxis de neutrófilos, inducción de proteínas de fase aguda y la supresión de niveles de hierro en plasma.

Existen muchas patologías en las cuales una producción de IL-1 excesiva o no regulada está implicada en la exacerbación y/o causa de la enfermedad. Estas incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, otras patologías inflamatorias agudas o crónicas tales como la reacción inflamatoria inducida por endotoxinas o enfermedad intestinal inflamatoria; tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis de rubéola y sinovitis aguda. Los indicios también asocian la actividad de la IL-1 con la diabetes y las células β pancreáticas [revisión de las actividades biológicas que se han atribuido a la IL-1 Dinarello, J. Clinical Immunology, 5 (5), 287-297 (1985)].

La producción de TNF excesiva o no regulada se ha implicado en la mediación o exacerbación de varias enfermedades incluyendo la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas; septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por bacterias Gram negativas, síndrome de choque tóxico, síndrome de distrés respiratorio del adulto, malaria cerebral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de reabsorción ósea, lesión de reperfusión, reacción de injerto contra huésped, rechazo de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección tales como gripe, caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA), SIDA, CRS (complejo relacionado con SIDA), formación de queloides, formación de tejido cicatricial, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o fiebre.

Las enfermedades inflamatorias también están marcadas por aumentos en IL-6 y proteína C-reactiva (CRP), siendo ambas sensibles a la inhibición por inhibidores de p38. La estimulación por IL-6 de la producción de CRP se inhibe directamente por inhibidores de p38 en células endoteliales vasculares humanas, y la CRP se produce por los hepatocitos como respuesta a la IL-6. La CRP se considera un factor de riesgo principal de enfermedad cardiovascular [Circulation 2003.107: 363-369] y puede ser un factor de riesgo independiente significativo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica [Circulation 2003. 107: 1514-1519]. La IL-6 también está regulada positivamente en la endometriosis [Bedaiwy y col., 2002, Human Reproduction 17: 426-431 Witz, 2000, Fertility and Sterility 73: 212-214].

La interleucina-8 (IL-8) y RANTES son factores quimiotácticos producidos por varios tipos celulares incluyendo células mononucleares, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, neutrófilos y linfocitos T. La producción de quimiocinas está inducida por estímulos pro-inflamatorios tales como IL-1, TNF o lipopolisacáridos (LPS), o infección viral. La IL-8 estimula varias funciones *in vitro*. Se ha mostrado que tiene propiedades quimioatrayentes de neutrófilos, linfocitos T y basófilos. Además, induce la liberación de histamina por los basófilos de individuos tanto normales como atópicos así como también la liberación de enzimas lisosomales y el estallido respiratorio de los neutrófilos. También se ha mostrado que la IL-8 aumenta la expresión en la superficie de Mac-1 (CD11b/CD18) en neutrófilos sin síntesis de proteínas *de novo*, lo cual puede contribuir al aumento de la adhesión de los neutrófilos a células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades se caracterizan por la infiltración masiva de neutrófilos. Las afecciones tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociadas con un aumento de producción de IL-8 se beneficiarían de compuestos que son supresores de producción de IL-8. RANTES se produce por células tales como células epiteliales y músculo liso de las vías respiratorias como respuesta a una infección o estímulo por

citocinas. Su principal atracción química es por subtipos de linfocitos T y monocitos de diseminación por vía hemática.

La IL-1, el TNF y otras citocinas afectan a una amplia diversidad de células y tejidos y estas citocinas así como también otras citocinas obtenidas a partir de leucocitos son importantes como mediadores inflamatorios críticos de una gran diversidad de patologías y afecciones. La inhibición de estas citocinas es beneficiosa para controlar, reducir y aliviar muchas de estas patologías.

Además de la implicación de la señalización de p38 en la producción de IL-1, TNF, IL-8, IL-6, GM-CSF, COX-2, colagenasa y estromelina, se requiere la transducción de señales a través de CSBP/p38 para las funciones efectoras de varias de estas mismas proteínas proinflamatorias además de muchas otras. Por ejemplo, los factores de crecimiento tales como VEGF, PDGF y NGF emiten señales a través de receptores de la superficie que, a su vez, activan rutas de señalización celular incluyendo p38-MAPK [Ono, K. y Han, J., *Cellular Signalling*, 12 1-13 (2000); Kyriakis, JM y Avruch, J. *Physiol Rev.* 81: 807-869 (2001)]. TGF β , una molécula clave en el control de la respuesta inflamatoria, también activa p38 como consecuencia de la implicación del receptor de TGF β . La implicación de CSBP/p38 en múltiples rutas de transducción de señales inducidas por estrés proporciona fundamentos adicionales de la posible utilidad de CSBP/p38 en el tratamiento de enfermedades que se producen como resultado de la activación excesiva y destructiva del sistema inmunitario, o inflamación crónica. Esta expectativa está apoyada por las actividades potentes y diversas descritas para los inhibidores de la quinasa CSBP/p38 [Badger, y col., *J. Pharm. Exp. Ther.* 279 (3): 1453-1461, (1996); Griswold, y col, *Pharmacol. Comm.* 7, 323-229 (1996); Jackson, y col, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284, 687-692 (1998); Underwood, y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293, 281-288 (2000); Badger, y col., *Arthritis Rheum.* 43, 175 -183 (2000)].

La inflamación crónica también se caracteriza por la remodelación y reparación en desarrollo del tejido afectado, que conduce en algunos casos a un exceso de tejido fibrótico. Se respalda un papel de la MAPK p38 en la fibrosis por los hallazgos de que esta enzima media la señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) sobre marcadores y proteínas de fibrosis. Por ejemplo, se ha mostrado que TGF- β aumenta la actividad quinasa de la MAPK p38 a través de la quinasa TAK-1 activada por TGF- β (Hanafusa y col., 1999, *J. Biol. Chem.* 274:27161-27167). Además, el inhibidor de p38 SB-242235 inhibía los aumentos en fibronectina y trombospodina inducidos por TGF- β (Laping y col., 2002, *Molec. Pharmacol.* 62:58-64). Estos resultados muestran que la MAPK p38 es un intermedio de señalización clave para el efecto de la citocina profibrótica TGF- β sobre los componentes de la matriz extracelular y marcadores de fibrosis.

P38 también desempeña un papel en la dirección de la supervivencia y apoptosis de las células en respuesta a diversos estímulos. Tanto la supervivencia como la apoptosis pueden estar reguladas por p38 dependiendo del estímulo y el tipo de célula [Morin y Huot, *Cancer Research.* 64:1893-1898 (2004)]. Por ejemplo, el TGF-beta puede estimular la apoptosis en hepatocitos murinos a través de la activación de gaadd45b, una proteína implicada en el control del ciclo celular, en un proceso mediado por p38 [Yoo y col, *J. Biol. Chem.* 278: 43001-43007, (2003)]. En una ruta de respuesta diferente, el estrés por UV puede activar p38 y desencadenar la apoptosis de una célula dañada. También se ha mostrado que p38 promueve la supervivencia de los linfocitos como respuesta al estrés, incluyendo los neutrófilos y los linfocitos T CD8+.

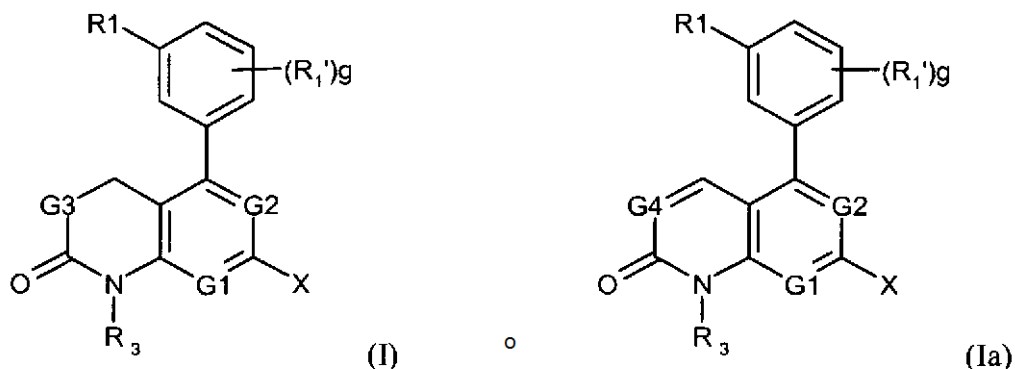
Aún sigue existiendo la necesidad de un tratamiento, en este campo, con compuestos que sean fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas, es decir, compuestos que sean capaces de inhibir la quinasa CSBP/p38/RK. La presente invención se refiere a tales compuestos novedosos que son inhibidores de la quinasa p38.

Sumario de la invención

La invención se refiere a N-ciclopropil-3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y a composiciones farmacéuticas que comprenden N-ciclopropil-3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere al uso de una cantidad eficaz de N-ciclopropil-3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el tratamiento de una enfermedad mediada por quinasa CSBP/RK/p38.

Se desvela un compuesto de Fórmula (I) y (Ia) que tiene la estructura:



en las que

- 5 G₁ y G₂ son independientemente nitrógeno;
 G₃ es CH₂;
 G₄ es CH;
 R₁ es C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)N(R_{10'})
 (CR₁₀R₂₀)_vR_b o N(R_{10'})OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;
 10 R_{1'} está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄
 halosustituido, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_{d'}, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ o
 (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;
 R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀,
 heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o resto heterociclicilalquilo C₁₋₁₀, dichos restos,
 excluyendo hidrógeno, pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
 15 X es R₂, OR_{2'}, S(O)_mR_{2'}, (CH₂)_nN(R_{10'})S(O)_mR_{2'}, (CH₂)_n, N(R_{10'})C(O)R_{2'}, (CH₂)_nNR₄R₁₄,
 (CH₂)_nN(R_{2'})(R_{2''}) o N(R_{10'})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_{q'};
 X₁ es N(R₁₁), O, S(O)_m o CR₁₀R₂₀;
 R_h está seleccionado entre un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-
 CH₂-, -H₂-(O)N(R_{10'})CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R_{10'})C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR_{10'})-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-H₂- o
 20 -CH₂-CH₂-O-C(O)-CH₂;
 R_q y R_{q'} están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo,
 arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C₁₋₁₀, en
 los que todos los restos excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y R_{q'} junto con el
 25 nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7
 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno,
 nitrógeno o azufre;
 R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo,
 heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C₁₋₁₀, y en el que todos estos restos,
 30 excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o R₂ es el resto
 (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);
 R_{2'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo,
 heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C₁₋₁₀ y en el que cada uno de estos
 restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
 35 R_{2''} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo,
 heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C₁₋₁₀, y en el que estos restos,
 excluyendo hidrógeno, pueden ser opcionales; o en el que R_{2''} es el resto
 (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);
 A₁ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo,
 heteroarilalquilo C₁₋₁₀, arilo o arilalquilo C₁₋₁₀;
 40 A₂ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo,
 heteroarilalquilo C₁₋₁₀, arilo, o arilalquilo C₁₋₁₀;
 A₃ es hidrógeno o es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
 R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo,
 heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos
 45 restos puede estar opcionalmente sustituido;
 R₄ y R₁₄ están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄,
 cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo C₁₋₄, heterocíclico, alquilo C₁₋₄
 heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C₁₋₄, y en el que cada uno de estos restos,

		excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
5	R ₄ ' y R ₁₄ '	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R ₄ ' y R ₁₄ ', junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ';
10	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ o NR ₄ R ₁₄ , excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R ₁₄ , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
	R ₉ '	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ '	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
15	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₄ y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
20	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
25	R _d y R _d '	está seleccionado cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , resto cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _d ', junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ';
30	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
35	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
40	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	Z	está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

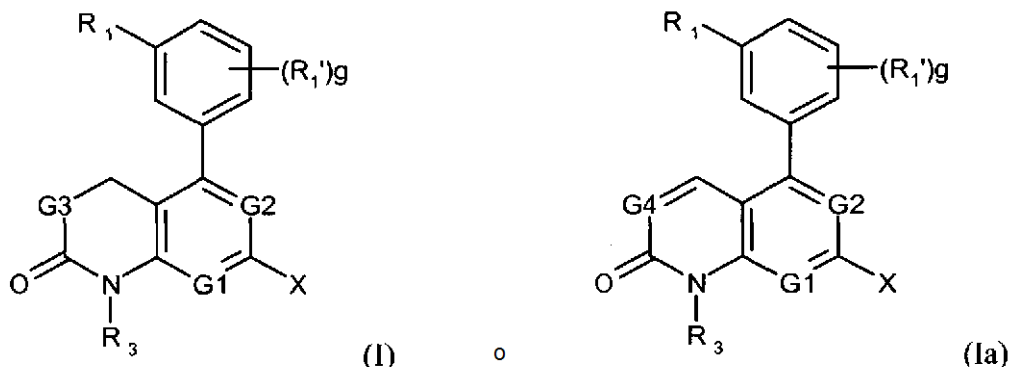
Descripción detallada de la invención

45	Se desvelan compuestos de (I) y (Ia), (II) y (IIa), (III) y (IIIa), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII), (VI IIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) y (B1) y una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. Como se reconocerá fácilmente, la diferencia entre compuestos de Fórmula (I) y (Ia) radica en la insaturación del sistema de anillos. La diferencia entre el compuesto de Fórmula (I) y (Ia) y compuestos de Fórmula (II) y (I IIa), (III) y (I IIa), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VI) y (VIa-VII), etc., radica en la sustitución de anillo en el resto arilo o
50	heteroarilo del sustituyente R ₁ y la posición del anillo del nitrógeno o nitrógenos para el resto piridilo o pirimidina cuando sea aplicable.

55	Los términos respectivos R ₁ , R ₂ , R _x , X y R ₃ etc., son aplicables por igual para ambos grupos dentro de las fórmulas en sí mismas, por ejemplo, en la Fórmula (I) y (Ia), y excepto para los términos adicionales G5/G6/G7/G8, a lo largo de todas las fórmulas en el presente documento. Para los propósitos del presente documento, todo lo aplicable a la Fórmula (I) también puede aplicarse a la Fórmula (Ia), a menos que se indique lo contrario, y para los compuestos restantes de Fórmula (II) y (IIa), etc., a menos que se especifique lo contrario.
----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Se reconoce que para los compuestos de Fórmula (I) y (Ia), en las que G₃ y G₄ son ambos carbono, y G₁ y G₂ son ambos nitrógeno, el sistema de anillos central se considera una 2,4,8-trisustituido-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

Los compuestos de Fórmula (I) y (Ia) se representan adicionalmente mediante la estructura:



en las que

- 5 G_1 y G_2 son independientemente nitrógeno;
 G_3 es CH_2 ;
 G_4 es CH ;
 R_1 es $C(Z)N(R_{10'}) (CR_{10}R_{20})_v R_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10'})C(Z)(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10'})C(Z)N(R_{10'})$
 $(CR_{10}R_{20})_v R$, o $N(R_{10'})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_v R_b$;
 10 $R_{1'}$ está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4}
 halosustituido, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v NR_d R_d'$, $(CR_{10}R_{20})_v C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ o
 $(CR_{10}R_{20})_v OR_{13}$;
 X es R_2 , OR_2 , $S(O)mR_2$, $(CH_2)_n N(R_{10'})S(O)mR_2$, $(CH_2)N(R_{10'})C(O)R_2$, $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n N(R_2) (R_2'')$,
 o $N(R_{10'})R_h NH-C(=N-CN)NR_q R_q'$;
 X_1 es $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ o $CR_{10}R_{20}$;
 15 R_h está seleccionado entre un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$
 $-CH_2-C(O)N(R_{10'})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10'})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10'})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-$
 $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;
 R_q y $R_{q'}$ están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} ,
 20 cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , arilo,
 arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C_{1-10} , y
 en el que todos los restos, excluyendo hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y $R_{q'}$, junto
 con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7
 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno,
 nitrógeno o azufre;
 25 A_1 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo,
 heteroarilalquilo C_{1-10} , arilo o arilalquilo C_{1-10} ;
 A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo,
 heteroarilalquilo C_{1-10} , arilo o arilalquilo C_{1-10} ;
 A_3 es hidrógeno u opcionalmente es un alquilo C_{1-10} ;
 30 R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo,
 heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C_{1-10} y en el que estos restos,
 excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente,
 cada vez que aparecen, con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} ,
 35 cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} ,
 halógeno, $-C(O)$, ciano, nitro, arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico,
 heterociclicilalquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_n OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_n SH$, $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_7$, $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10'})S(O)_2 R_7$,
 $(CR_{10}R_{20})_n NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_e R_e'$ -alquil $C_{1-4} NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n CN$, $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_2 NR_e R_e'$,
 $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_n OC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)NR_e R_e'$,
 $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10'})C(-N(R_{10'}))NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n C(=NOR_6)NR_e R_e'$,
 40 $(CR_{10}R_{20})_n OC(Z)NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10'})C(Z)NR_e R_e'$ o $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10'})C(Z)OR_7$; o
 en los que R_2 es el resto $(CR_{10}R_{20})_q X_1 (CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$ o $(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$;
 R_2' es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo,
 heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C_{1-10} , y
 en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos
 45 de 1 a 4 veces, independientemente, con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, alquenilo C_{2-10} ,
 alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -
 alquilo C_{1-10} , halógeno, $-C(O)$, ciano, nitro, arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} ,
 heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_n OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_n SH$, $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_7$,
 $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10'})S(O)_2 R_7$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_e R_e'$ -alquil $C_{1-4} NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n CN$,
 50 $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_2 NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_n OC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)OR_6$,

- $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10}'))\text{NR}_e\text{R}_{e'}$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, o
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$;
- 5 R_2'' es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C_{1-10} , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, $-\text{C}(\text{O})$, ciano, nitro, arilo, arilalquilo C_{1-10} , heterocíclico, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{SH}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}\text{alquil } \text{C}_{1-4}\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{CN}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10}'))\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$ o $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$; o
- 15 R_3 en el que R_2'' es el resto $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_t\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$; es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o resto heterociclicilalquilo C_{1-10} , y en el que estos restos están todos opcionalmente sustituidos una o más veces, independientemente en cada aparición, con hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{SH}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{CN}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10}'))\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$ o $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$;
- 20 R_4 y R_{14} están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heterocíclico, alquilo C_{1-4} heterocíclico, heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-4} ; o el R_4 y R_{14} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno; y en el que el alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo y restos heteroarilalquilo C_{1-4} , y los anillo ciclados de R_4 y R_{14} están opcionalmente sustituidos, de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición, con halógeno; hidroxi; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxi; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido; SR_5 ; $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$; $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$; $\text{C}(\text{O})\text{R}_j$; $\text{C}(\text{O})\text{OR}_j$; $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{14}$; $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$; $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$; $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-10}$; $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{arilo}$; $\text{NR}_{41}\text{R}_{14}$; ciano; nitro; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; un arilo sin sustituir o sustituido, o arilalquilo C_{1-4} ; un heterocíclico sin sustituir o sustituido, o alquilo C_{1-4} heterocíclico; un heteroarilo sin sustituir o sustituido, o heteroalquilo C_{1-4} , y en el que estos restos que contienen arilo, heterocíclico y heteroarilo están sustituidos de una a dos veces independientemente en cada aparición con halógeno; alquilo C_{1-4} , hidroxi; alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi; alcoxi C_{1-4} ; $\text{S}(\text{O})_m\text{alquilo}$; amino, alquil C_{1-4} -amino mono y disustituido o CF_3 ;
- 25 R_4' y R_{14}' están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o R_4' y R_{14}' pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_9 ;
- 30 R_4'' y R_{14}'' están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o R_4'' y R_{14}'' , junto con el nitrógeno al que están unidos, se ciclan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_9 ;
- 35 R_5 está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} o NR_4R_{14} , excluyendo los restos SR_5 que sean $\text{SNR}_4\text{R}_{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ que sean SO_2H y $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ que sean SOH ;
- 40 R_6 está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicilo, heterociclicilalquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-10} , en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno están opcionalmente sustituidos;
- 45 R_7 está seleccionado independientemente en cada aparición entre alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterocíclico, heterociclicilalquilo C_{1-6} , heteroarilo o resto heteroarilalquilo C_{1-6} , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
- 50 R_8 está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heterocicilo o un resto heterociclicilalquilo C_{1-4} , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
- 55 R_9 está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, $\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, opcionalmente sustituido alquilo C_{1-10} , arilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido arilalquilo C_{1-4} ;

	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
5	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alqueno C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico o heterociclicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
10	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alqueno C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
15	R ₁₅ y R ₂₅	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo o arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno pueden estar opcionalmente sustituido; o R ₅ y R ₂₅ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo
20		opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ; y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, están opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con halógeno; hidroxil; alquilo C ₁₋₁₀ sustituido con hidroxil; alcoxi C ₁₋₁₀ ; alcoxi C ₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C ₁₋₄ ; alquilo C ₁₋₄ halosustituido; SR ₅ , S(O)R ₅ , S(O) ₂ R ₅ ; C(O)R _j ; C(O)OR _j ; C(O) NR ₄ R ₁₄ ; NR ₄ C(O)alquilo C ₁₋₁₀ ; NR ₄ C(O)arilo; NR ₄ R ₁₄ ; ciano; nitro; alquilo C ₁₋₁₀ ; cicloalquilo C ₃₋₇ ; cicloalquilo C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ ; alquilo C ₁₋₁₀ halosustituido; arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o heteralquilo C ₁₋₄ , y en el que estos restos que
25		contienen arilo, heterocíclico y heteroarilo también pueden estar sustituidos de una a dos veces independientemente en cada aparición con halógeno, alquilo C ₁₋₄ , hidroxil, alquilo C ₁₋₄ sustituido con hidroxil, alcoxi C ₁₋₁₀ , S(O) _m alquilo C ₁₋₄ , amino, alquilamino C ₁₋₄ mono y disustituido, alquilo C ₁₋₄ o CF ₃ ;
30	R ₁₆ y R ₂₆	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ; o el R ₁₆ y R ₂₆ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
35	R _{21'} y R _{31'}	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R _{21'} y R _{31'} , junto con el nitrógeno al que están unidos se ciclan para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
40	R _b	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ ; pudiendo estar dichos restos todos opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces independientemente en cada aparición con halógeno; hidroxil; hidroxialquilo C ₁₋₁₀ sustituido; alquilo C ₁₋₁₀ ; alcoxi C ₁₋₁₀ ; alcoxi C ₁₋₁₀ halosustituido; OR ₈ , SR ₅ , S(O)R ₅ , S(O) ₂ R ₅ ; C(O)R _j ; C(O)OR _j ; C(O)NR ₁₅ R ₂₅ ; ciano; nitro; NR ₁₅ R ₂₅ ; -Z'- (CR ₁₀ R ₂₀)S-Z'-, cicloalquilo C ₃₋₇ ; cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ ; alquilo C ₁₋₁₀ halosustituido; un arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , y un heterocíclico opcionalmente sustituido y alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, y en el que estos restos que
45		contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico pueden estar también sustituidos de una a dos veces independientemente en cada aparición con halógeno, hidroxil, alquilo sustituido con, alcoxi C ₁₋₁₀ , S(O) _m alquilo C ₁₋₄ , amino, alquilamino C ₁₋₄ mono y di-sustituido, alquilo C ₁₋₄ o CF ₃ ;
50	R _d y R _{d'}	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , o los R _d y R _{d'} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ; y en el que los restos R _d y R _{d'} que son alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y el anillo ciclado de R _d y R _{d'} están sustituidos, de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con halógeno, alquilo C ₁₋₄ halosustituido, hidroxil, alquilo C ₁₋₄ sustituido con hidroxil, alcoxi C ₁₋₄ , alcoxi C ₁₋₄ halosustituido, S(O) _m R _f , C(O)R _j , C(O)OR _j , C(O)NR ₄ R ₁₄ , NR ₄ C(O)alquilo C ₁₋₄ , S(O) ₂ NR ₄ R ₁₄ alquilo C ₁₋₄ , NR ₄ R ₁₄ S(O) ₂ alquilo C ₁₋₄ o NR ₄ R ₁₄ ;
55	R _e y R _{e'}	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ ; o R _e y R _{e'} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar sustituido de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con halógeno; hidroxil; hidroxialquilo C ₁₋₁₀ sustituido; alcoxi C ₁₋₁₀ ; alcoxi C ₁₋₁₀ halosustituido; amino, alquilamino C ₁₋₄ mono y di-sustituido, S(O) _m R _f ; C(O)R _j ; C(O)OR _j ; (CR ₁₀ R ₂₀) _n N(R ₁₀)C(Z)OR ₇ ; (CR ₁₀ R ₂₀) _n N(R ₁₀)C(Z)NR _d R _{d'} ; C(O)NR ₄ R ₁₄ ; NR ₄ C(O)alquilo C ₁₋
60		
65		

- 10; NR₄C(O)arilo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; arilo, arilalquilo C₁₋₄, heterocíclico, alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o heteroalquilo C₁₋₄ y en el que estos restos que contienen arilo, heterocíclico y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de una a dos veces independientemente en cada aparición con halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄ sustituido, alcoxi C₁₋₁₀, S(O)_malquilo, amino, alquilamino C₁₋₄ mono y di-sustituido, alquilo C₁₋₄ o CF₃;
- 5 R_f está seleccionado independientemente en cada aparición entre alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, y en el que estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos;
- 10 R_j está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₄, heterocíclico o un resto alquilo C₁₋₄ heterocíclico y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos;
- g es 0, o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
- 15 n está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- n' está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- m está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
- 20 q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- q' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
- v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
- v' está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
- 25 s está seleccionado independientemente en cada aparición entre un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3;
- t es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
- Z está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre;
- Z' está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 30 y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos.
- Adecuadamente, para compuestos de Fórmula (I) y (Ia), y las fórmulas restantes descritas en el presente documento R₁ es C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b o N(R_{10'})OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b.
- En una realización de la invención, R₁ es C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b o N(R_{10'})C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b. En otra realización de la invención, R₁ es C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b.
- Adecuadamente, R_{1'} está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halosustituido, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_{d'}, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ o (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃.
- En una realización, R_{1'} está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ halosustituido. En otra realización, R_{1'} está seleccionado independientemente en cada aparición entre flúor, cloro, metilo o CF₃.
- 40 Adecuadamente, g es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4. En una realización de la invención, g es 0, 1 o 2.
- Para compuestos de Fórmula (I) y (Ia), cuando R_{1'} está sustituido en un anillo fenilo en la posición orto, y un segundo resto R_{1'} también está sustituido en el anillo, después, preferentemente, la segunda sustitución no está en la otra posición orto. Adecuadamente, el anillo fenilo está sustituido en la posición 2 y si un segundo sustituyente está presente, en la posición 3 con el resto R₁ en la posición 5. Como alternativa, el resto R_{1'} puede estar en la otra posición 2 orto y el resto R₁ en la posición 3, que cambiará la numeración de las posiciones del anillo.
- 45 Adecuadamente, cada uno de R_d y R_{d'} están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄, o los R_d y R_{d'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR₉, y en el que los restos R_d y R_{d'} que son alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, y el anillo ciclado de R_d y R_{d'} están opcionalmente sustituidos, de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con halógeno; alquilo C₁₋₄ halosustituido; hidroxil; alquilo C₁₋₄ hidroxisustituido; alcoxi C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄ halosustituido; S(O)mR_f; C(O)R_j; C(O)OR_j; C(O)NR₄R₁₄; NR₄C(O)alquilo C₁₋₄; S(O)₂NR₄R₁₄alquilo C₁₋₄; NR₄R₁₄S(O)₂alquilo C₁₋₄; o NR₄R₁₄.
- 50 Adecuadamente, R₉ está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄.
- Adecuadamente, Z está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre.

Adecuadamente, v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 2.

Adecuadamente, v' es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2.

Adecuadamente, R_{10} y R_{20} están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

- 5 Adecuadamente, $R_{10'}$ está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Adecuadamente, R_{12} está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halosustituido, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heterociclilo o heterocicilalquilo C_{1-4} , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos.

- 10 Adecuadamente, R_{13} está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halosustituido, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heterociclilo o un resto heterocicilalquilo C_{1-4} y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces independientemente en cada aparición con halógeno; alquilo C_{1-4} halosustituido; alquilo C_{1-4} ; hidroxil; alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxil; alcoxi C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} halosustituido; $S(O)_m$ alquilo C_{1-4} ; $-C(O)$, $C(O)$ alquilo C_{1-4} ; o $NR_{21}R_{31'}$.

- 15 Adecuadamente, R_{21} y $R_{31'}$ están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o $R_{21'}$ y $R_{31'}$, junto con el nitrógeno al que están unidos, se ciclan para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre O/N/S.

Adecuadamente R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterocicilalquilo C_{1-10} , estando dichos restos, excluyendo hidrógeno, todos opcionalmente sustituidos.

- 25 Los restos R_b , excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, preferentemente de 1 a 4 veces independientemente cada vez que aparecen, con halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxil; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxil; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi C_{1-10} halosustituido; OR_8 , tal como metoxi, etoxi o fenoxi; SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, tal como metiltio, metilsulfino o metilsulfonilo; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_{4''}R_{14''}$; ciano; nitro; $NR_{15}R_{25}$; $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$; alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-7} o un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , tal como ciclopropilo o ciclopropilmetilo, o ciclopropiletilo, etc.; alquilo C_{1-10} halosustituido, como CF_2CF_2H , CH_2CF_3 o CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo o un arilalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo; un heterocíclico opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-10} heterocíclico, o un heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo C_{1-10} , y en el que estos restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico también pueden estar sustituidos de una a dos veces independientemente en cada aparición con halógeno, hidroxil, alquilo sustituido con hidroxil, alcoxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquilo, amino, alquilamino C_{1-4} mono y disustituido, alquilo C_{1-4} o CF_3 .

El resto $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$ forma un anillo cíclico, tal como un anillo dioxalano.

Adecuadamente, Z' está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre.

Adecuadamente, s está seleccionado independientemente en cada aparición entre un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3.

- 40 Adecuadamente, R_5 está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} o $NR_{4''}R_{14''}$, excluyendo los restos SR_5 que sean $SNR_{4''}R_{14''}$, $S(O)_2R_5$ que sean SO_2H y $S(O)R_5$ que sean SOH .

- 45 Adecuadamente, $R_{4''}$ y $R_{14''}$ están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o $R_{4''}$ y $R_{14''}$ pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional entre oxígeno, azufre o NR_9 . Adecuadamente, cuando $R_{4''}$ y $R_{14''}$ se ciclan para formar un anillo opcionalmente sustituido, dichos anillos incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina y tiomorfolina (incluyendo oxidación del azufre).

- 50 Adecuadamente, $R_{4''}$ y $R_{14''}$ están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C_{1-10} , o $R_{4''}$ y $R_{14''}$ pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_9 . Adecuadamente, cuando $R_{4''}$ y $R_{14''}$ se ciclan para formar un anillo opcionalmente sustituido, dichos anillos incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina y tiomorfolina (incluyendo oxidación del azufre).

Adecuadamente, R_f está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto alquilo C_{1-10} heterocíclico y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituidos.

- 5 Adecuadamente, R_i está seleccionado independientemente en cada aparición entre un alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto alquilo C_{1-10} heterocíclico y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

- 10 Adecuadamente, cuando R_b es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, el resto incluye, pero sin limitación, un metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-butilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, heptilo, 2-metilpropilo; un alquilo halosustituido, tal como 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo; un alquilo sustituido con ciano, tal como cianometilo, cianoetilo; un alcoxi, tio o alquilo sustituido con hidroxilo, tal como 2-metoxi-etilo, 2-hidroxipropilo o serinol, o un etiltioetilo.

En una realización alternativa, cuando R_b es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido es resto es un metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-butilo o 2,2-dimetilpropilo o grupo 2-hidroxipropilo.

- 15 Adecuadamente, cuando R_b es un heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo, el resto que contiene heteroarilo incluye, pero sin limitación, furilo, piranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, oxatiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y uracilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, azaindolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, purinilo y ftalazinilo.

- 20 En una realización, cuando R_b es un heteroarilo opcionalmente sustituido, éste es un 1,3-tiazol-2-ilo o 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, isoquinolinilo, tiofeno, por ejemplo, un 3-tiofeno, indol-5-ilo, piridinilo, por ejemplo, un piridin-3-ilo, o piridina-4-ilo, indazolilo, benzotiazolilo, 2-metil-1,3-benzotiazol-5-ilo, 1H-imidazol-4-ilo o 1H-imidazol-4-iletilo. Además de esto, el anillo heteroarilo es un anillo tiazolilo, piridilo o tiofeno opcionalmente sustituido. Preferentemente, R_b es un 1,3-tiazol-2-ilo opcionalmente sustituido.

- 25 Adecuadamente, cuando R_b es un heterocíclico opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo, el resto que contiene heterocíclico incluye, pero sin limitación, tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre), azepina, diazepina, aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-oxo-1-pirrolidinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino y tiomorfolino (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre). En una
30 realización, el grupo heterocíclico, alquilo heterocíclico es pirazol-3-ilo, 4-morfolino, 2-furanilo sin sustituir y sustituido, 2-furanilmetilo, 2-tienilo, 2-tienilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-illmetilo, tetrahidro-2-furanilo o tetrahidro-2-furanilmetilo.

- Adecuadamente, cuando R_b es un resto arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido, el resto que contiene arilo está sin sustituir o sustituido independientemente cada vez que aparece, una o más veces con halógeno, alquilo, ciano, OR_8 , SR_5 , $S(O)_2R_5$, $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$, alquilo C_{1-10} halosustituido o un arilo opcionalmente
35 sustituido.

- En una realización, R_b es un fenilo, o naftileno, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 6-metilfenilo, 2-metilfenilo, 3-aminofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-metil-3-fluorofenilo, 4-trifluorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-tiometilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-dimetilaminofenilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, 2,3-difluoro-bencilo, 3,5-difluoro-bencilo, bifenilo, 4-fluorobifenilo, 4-sulfonamido-2-metilfenilo o 3-feniloxifenilo, 4-feniloxifenilo, 4-(1-piperidinilsulfonil)-fenilo, o 3-(aminocarbonil)fenilo.

- En otra realización, R_b es un fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-metil-3-fluorofenilo, 4-trifluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-etoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-tiometilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-dimetilaminofenilo, bifenilo, 4-fluorobifenilo, 4-sulfonamido-2-metilfenilo, 3-feniloxifenilo, bencilo o fenetilo. Además de esto, R_b es un 4-fluorofenilo.

- Adecuadamente, cuando R_b es un resto cicloalquilo o cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, el resto es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo o un ciclopentilmetilo. En otra realización, R_b es un
50 grupo ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

En otra realización, R_b es alquilo C_{1-10} , heteroarilo o arilo, todos opcionalmente sustituidos.

En otra realización, R_b es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido.

- En una realización de la invención R_b es un alquilo, tal como propilo o isopropilo; heteroarilo, tal como un tiazolilo; un arilo, como fenilo, o 4-F fenilo; un arilalquilo o un resto cicloalquilalquilo, todos opcionalmente sustituidos. En otra
55 realización, R_b es alquilo, heteroarilo o arilo, todos opcionalmente sustituidos.

En otra realización, R_b es alquilo C_{1-10} , heteroarilo o arilo, todos opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, m está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2.

Para cada una de las variables de números enteros cuando sea adecuado, por ejemplo n , n' , m , q' , s , t , o v' , etc. están seleccionados independientemente cada vez que aparecen.

Adecuadamente, R_8 está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halosustituido, alquienilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , cicloalquienilo C_{5-7} , cicloalquienil C_{5-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heterocicilo o un resto heterocicilalquilo C_{1-4} y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces con halógeno; alquilo C_{1-4} halosustituido; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-5} ; cicloalquil C_{3-5} -alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} halosustituido; hidroxil; alquilo C_{1-4} hidroxisustituido; alcoxi C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} halosustituido; $S(O)_m$ alquilo C_{1-4} ; - $C(O)$, $C(O)$ alquilo C_{1-4} ; $NR_{21}R_{31}$; o un arilo o arilalquilo, y en el que estos restos que contienen arilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos en cada aparición, de una a dos veces con halógeno, hidroxil, alquilo sustituido con hidroxil, alcoxi C_{1-4} , $S(O)_m$ alquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} mono y di-sustituido, alquilo C_{1-4} o CF_3 .

Adecuadamente, R_{15} y R_{25} están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo o arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo o resto heteroarilalquilo C_{1-4} , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos; o R_{15} y R_{25} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_9 ; y en el que estos restos están opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con halógeno; hidroxil; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxil; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-4} ; SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)$ alquilo C_{1-10} ; $NR_4O(O)$ arilo; NR_4R_{14} ; ciano; nitro; alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido; arilo, arilalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} heterocíclico y heterocíclico, heteroarilo o heteroalquilo C_{1-4} , y en el que estos restos que contienen arilo, heterocíclico y heteroarilo también pueden estar sustituidos de una a dos veces independientemente en cada aparición con halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxil, alquilo C_{1-4} hidroxisustituido, alcoxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquilo, amino, alquilamino C_{1-4} mono y di-sustituido, alquilo C_{1-4} o CF_3 .

Adecuadamente, R_4 y R_{14} están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-4} heterocíclico opcionalmente sustituido, o R_4 y R_{14} , junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno.

Los restos R_4 y R_{14} , excluyendo hidrógeno, de alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heterocíclico o restos alquilo C_{1-4} heterocíclico, y el anillo ciclado de R_4 y R_{14} , están todos opcionalmente sustituidos, una o más veces, preferentemente de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición, con halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxil; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxil; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxil o etoxil; alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} halosustituido; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$, tal como metiltio, metilsulfonil o metilsulfo $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4R_{14}$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10})C(Z)OR_7$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10})C(Z)NR_dR_d$; $NR_4C(O)$ alquilo C_{1-10} ; $NR_4C(O)$ arilo; NR_4R_{14} ; ciano; nitro; alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, n -propilo, t -butilo, etc.; cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , tal como ciclopropilo, ciclopropilmetilo o ciclopropiletilo, etc.; alquilo C_{1-10} halosustituido, como CF_2CF_2H , CH_2CF_3 o CF_3 ; alquilo C_{1-10} sustituido una o más veces con un arilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo o un arilalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo; un heteroarilo sin sustituir o sustituido, o heteroalquilo C_{1-4} , un heterocíclico sin sustituir o sustituido, o un alquilo C_{1-4} heterocíclico, y en el que estos restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico pueden estar opcional e independientemente sustituidos en cada aparición, de una a dos veces, con halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxil, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxil, alcoxi C_{1-4} , $S(O)_m$ alquilo, amino, alquilamino C_{1-4} mono y di-sustituido o CF_3 .

Adecuadamente, cuando R_4 y R_{14} , junto con el nitrógeno, se ciclan para formar un anillo opcionalmente sustituido, tal como se ha descrito anteriormente, dichos anillos incluyen, pero sin limitación pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina (incluyendo oxidación del azufre).

Adecuadamente, R_6 está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicilo, heterocicilalquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C_{1-10} , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcional e independientemente en cada aparición, una o más veces, adecuadamente de 1 a 2 veces, con halógeno; hidroxil; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxil; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; $S(O)_m$ alquilo; $C(O)$; NR_4R_{14} ; alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido; un arilo o arilalquilo C_{1-4} sin sustituir, un heteroarilo sin sustituir o sustituido o heteroarilalquilo C_{1-4} , o un heterocíclico o alquilo C_{1-4} heterocíclico sin sustituir o sustituido; y en el que estos restos

que contienen arilo, heterocíclico o heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente en cada aparición, una o más veces con halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquilo, amino, alquilamino C_{1-4} mono y di-sustituido, alquilo C_{1-4} o CF_3 .

Adecuadamente, R_9 está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, $C(Z)R_6$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. Estos restos alquilo, arilo y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos 1 o 2 veces, independientemente en cada aparición con halógeno; hidroxilo; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; $S(O)_m$ alquilo; $-C(O)$; NR_4R_{14} ; alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido; un arilo o arilalquilo C_{1-4} , y en el que estos restos que contiene arilo también pueden estar opcionalmente sustituidos una o dos veces independientemente en cada aparición con halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} mono y di-sustituido, alquilo C_{1-4} o CF_3 .

Adecuadamente, R_3 es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o resto heterociclicilalquilo C_{1-10} , dichos restos pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, adecuadamente de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con hidrógeno, halógeno, nitrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalquenoil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(-N(R_{10'}))NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_{16}R_{26}$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$.

En una realización, los restos R_3 están opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con halógeno, nitrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halosustituido, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{5-6} , cicloalquenoil C_{5-6} -alquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$ o $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$.

En una realización, los restos R_3 están opcionalmente sustituidos independientemente, una o más veces, adecuadamente de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con el sustituyente opcional R_3 está seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$ o alquilo C_{1-10} halosustituido.

En otra realización, los sustituyentes opcionales están seleccionados independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C_{1-10} , hidroxilo, C_{1-10} alcoxi, ciano, nitrógeno, amino o alquilo C_{1-10} halosustituido. En otra realización, los sustituyentes R_3 están seleccionados independientemente en cada aparición entre halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo, o alquilo C_{1-10} , tal como metilo.

En una realización, los restos R_3 están seleccionados entre un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el resto R_3 está seleccionado entre un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R_3 es un fenilo opcionalmente sustituido. Además de esta realización, R_3 es un anillo fenilo sustituido una o más veces independientemente cada vez aparecen con flúor, cloro, hidroxilo, metoxi, amino, metilo o trifluorometilo. Preferentemente, R_3 es un 2,6-difluorofenilo.

Adecuadamente, en una realización, cuando R_3 es un resto arilo, éste es un anillo fenilo. El anillo fenilo está opcionalmente sustituido, independientemente en cada aparición, una o más veces, adecuadamente de 1 a 4 veces, con halógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} halosustituido. El anillo fenilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 2, 4 o posición 6, o disustituido en la posición 2,4 o posición 2,6, tal como 2-flúor, 4-flúor, 2,4-diflúor, 2,6-diflúor o 2-metil-4-flúor; o trisustituido en la posición 2,4,6, tal como 2,4,6-triflúor.

Adecuadamente, R_7 está seleccionado independientemente en cada aparición entre alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterocíclico, heterociclicilalquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-6} ; y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente en cada aparición, con halógeno; hidroxilo; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; $S(O)_m$ alquilo; $C(O)$; NR_4R_{14} ; alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido; un arilo o resto arilalquilo C_{1-4} , y en el que estos restos que contienen arilo también pueden estar sustituidos de una a dos veces con halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquilo, amino, alquilamino C_{1-4} mono y disustituido, alquilo C_{1-4} o CF_3 .

Adecuadamente, R_{16} y R_{26} están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, o alquilo C_{1-4} ; o los R_{16} y R_{26} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_9 .

Adecuadamente, n es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Adecuadamente, X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10'})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10'})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN$

$(R_2')(R_2'')$ o $N(R_{10'})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_{q'}$.

En una realización de la invención X es $N(R_{10'})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_{q'}$.

Adecuadamente, X_1 es $N(R_{11})$, O, $S(O)_m$ o $CR_{10}R_{20}$. En una realización de la invención, X_1 es $N(R_{11})$ u O.

5 Adecuadamente, R_h está seleccionado entre un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10'})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10'})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10'})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$.

10 Adecuadamente, R_q y $R_{q'}$ están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{10-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-10} , y en el que todos los restos, excluyendo hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y $R_{q'}$ junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre.

Adecuadamente, R_{11} está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

15 Adecuadamente, R_2 está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, resto heterociclilalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido; o R_2 es el resto $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ o $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$.

Adecuadamente, q' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 6.

20 Los restos R_2 , excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, preferentemente de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, $-C(O)$, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}alquil\ C_{1-4}-N-R_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_eR_{e'}$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$.

30 Adecuadamente, R_e y $R_{e'}$ están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C_{1-4} , dichos restos pueden estar opcionalmente sustituidos; o R_e y $R_{e'}$, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_9 ; y en el que cada uno de estos restos, incluyendo el anillo ciclado, y excluyendo hidrógeno, pueden estar sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente en cada aparición con halógeno; hidroxil; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxil; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-4} halosustituido; $S(O)_mR_f$; $C(O)R_f$; $C(O)OR_f$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_qR_{q'}$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)alquilo\ C_{1-10}$; $NR_4C(O)arilo$; ciano; nitro; NR_4R_{14} ; alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido; arilo, arilalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico, heteroarilo o heteroalquilo C_{1-4} , y en el que estos restos que contienen arilo, heterocíclico o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de una a dos veces independientemente en cada aparición con halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxil, alquilo C_{1-4} hidroxisustituido, alcoxi C_{1-10} , $S(O)_malquilo$, amino, alquilamino C_{1-4} mono y disustituido, alquilo C_{1-4} o CF_3 .

Adecuadamente, R_f está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto alquilo C_{1-10} heterocíclico y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos.

45 Cuando X es R_2 y R_2 es un heterocíclico o alquilo heterocíclico opcionalmente sustituido, el resto que contiene heterocíclico está seleccionado adecuadamente entre tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre), aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-oxi-1-pirrolidinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino y tiomorfolino (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre).

50 En una realización, R_2 es un anillo piperidinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido.

55 En otra realización, cuando R_2 es un heterocíclico o anillo alquilo heterocíclico opcionalmente sustituido, el anillo está sustituido una o más veces independientemente con un heterocíclico opcionalmente sustituido, alquilo heterocíclico, arilo, arilalquilo, alquilo, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$. El segundo anillo heterocíclico está seleccionado adecuadamente entre un tetrahidropirrol opcionalmente sustituido, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre), aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo,

2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-oxo-1-pirrolidinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepina, morfolino o tiomorfolino (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre). Adecuadamente, el segundo anillo heterocíclico está seleccionado entre morfolino, piperidina o pirrolidinilo.

- 5 En una realización, R_2 es un 4-amino-1-piperidinilo, 1,1-dimetiletil[oxi]-carbonil}amino)-1-piperidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-etil-1-piperazinilo, 4-propil-1-piperazinilo, 4-butil-1-piperazinilo, 4-(metilamino)-1-piperidinilo, 1,1-dimetiletil-4-piperidinil}metilcarbamato, 4-fenil-1-piperazinilo, 1,4-bipiperidin-1-ilo, 4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinilo, 4-metil-1,4-bipiperidin-1-ilo, 4-(4-morfolinil)-1-piperidinilo, 4-(difenilmetil)-1-piperazinilo o 4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo.

- 10 Adecuadamente, R_2 está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C_{1-10} , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente, en cada aparición, con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, -C(O), ciano, nitro, arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico, heterociclicilalquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ alquil C_{1-4} - $NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})CON(R_{10'})NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_eR_{e'}$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$.

- 20 En una realización, cuando X es $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$, uno de R_2 , o $R_{2'}$ es hidrógeno o metilo.

- En una realización, cuando R_2 es un heterocíclico opcionalmente sustituido o heterociclicilalquilo C_{1-10} , el resto que contiene heterocíclico está sustituido una o más veces independientemente con alquilo C_{1-10} , arilo, heterocíclico, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$ o $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$. Más específicamente, metilo, etilo, NHC(O)O-CCH₃, N(CH₃)C(O)O-CCH₃, amino, metilamino, dimetilamino, fenilo, piperidina, pirrolidina, 1-etilpropilo, 4-metil-1,4-bipiperidin-1-ilo, 1,4-bipiperidin-1-ilo, morfolino.

- En una realización, cuando X es $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$, R_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo C_{1-10} , heteroarilalquilo. Adecuadamente, cuando R_2 es un cicloalquilo opcionalmente sustituido éste es un anillo ciclohexilo. En una realización, el anillo ciclohexilo ring está opcionalmente sustituido una o más veces con $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$.

- 30 Adecuadamente, cuando R_2 es un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclicilalquilo C_{1-10} , el anillo está seleccionado entre tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre), aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-oxo-1-pirrolidinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepina, hexahidro-1-H-azepina, morfolino o tiomorfolino (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre). Preferentemente, el anillo es un anillo piperidina, piperazina, pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, morfolino, hexahidro-1-H-azepina. En una realización, los anillos están sustituidos una o más veces, adecuadamente de 1 a 4 veces, independientemente con alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$.

- En una realización, $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$ es 1-(fenilmetil)-4-piperidinamina, 2-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]etilamina, 2-(1-piperidinil)etilamina, 2-(1-metil-2-pirrolidinil)etilamina, 1-[(fenilmetil)-3-pirrolidinil]amina, 3-[(1-pirrolidinil)propil]amina, 3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)propil]amina, (1-metil-4-piperidinil)amina, 3-[(4-morfolinil)propil]amina, 3-[(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-amina, 2-[(4-morfolinil)etil]amina, 2-[(1-pirrolidinil)etil]-amina o [(1-etil-2-pirrolidinil)metil]amino.

- En una realización, cuando X es $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$ y R_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, el alquilo está sustituido una o más veces independientemente con $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ o $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ alquil C_{1-4} - $NR_eR_{e'}$. En una realización, R_e y $R_{e'}$ son independientemente un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo. Preferentemente, $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$ es 3-(dimetilamino)propil(metil)amina, 3-(dietilamino)propilamina, propilamina, (2,2-dimetilpropil)amina, (2-hidroxipropil)amino, 2-(dimetilamino)etilamina, 2-(dimetilamino)etil(metil)amina, 3-(dimetilamino)propilamina, 2-(dimetilamino)etil(metil)amina, 3-(dietilamino)propilamina, 2-(metilamino)etilamina, [(1-metiletil)amino]etilamina, 3-(dietilamino)propilamina, 3-(dibutilamino)propilamina, 3-[(1-metiletil)amino]propilamina, 3-(1,1-dimetiletil)aminopropilamina, 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamina, 4-(dietilamino)-1-metilbutilamina o 3-[[3-(dimetilamino)propil]-(metil)amino]propil(metil)amina.

- Adecuadamente, $R_{2'}$ está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C_{1-10} , y en el que los restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente, en cada aparición con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, -C(O), ciano, nitro, arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico, heterociclicilalquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ alquil C_{1-4} - $NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_{e'}$,

$(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10'}))\text{NR}_6\text{R}_{6'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{NR}_6\text{R}_{6'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_6\text{R}_{6'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_6\text{R}_{6'}$ o $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$; o en el que $\text{R}_{2''}$ es el resto $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_t\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$.

Adecuadamente, t es un número entero que tiene un valor de 2 a 6.

- 5 Adecuadamente, q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Adecuadamente, A_1 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , arilo o arilalquilo C_{1-10} .

Adecuadamente, A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , arilo o arilalquilo C_{1-10} .

- 10 Adecuadamente, A_3 es hidrógeno o es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido.

Los restos alquilo C_{1-10} de A_1 , A_2 y A_3 pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, independientemente, en cada aparición preferentemente de 1 a 4 veces, con halógeno, tal como cloro, flúor, bromo o yodo; alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_3 o CHF_2CF_3 ; alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{SH}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{CN}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(-\text{N}(\text{R}_{10'}))\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ o $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$.

- 20 En otra realización de la presente invención, X es R_2 y R_2 es $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{q'}\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$ o $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{q'}\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$. En una realización más, q' es 0.

En otra realización, cuando R_2 es el resto $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{q'}\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$, q' es 0, X_1 es nitrógeno, q es 0 o 1, A_1 es un heterocíclico o alquilo heterocíclico opcionalmente sustituido, y A_2 es un arilo opcionalmente sustituido. Más específicamente, R_2 es 2-fenil-2-(1-pirrolidinil)etil]amino o 1-fenil-2-(1-pirrolidinil)etil]amino.

- 25 En una realización de la invención, uno o más de los restos A_1 , A_2 y A_3 están sustituidos con $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$. En otra realización de la invención, el sustituyente R_6 en $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$ es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, X es R_2 y R_2 es $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{q'}\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$, tal como $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ o $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$; o en el que R_2 es $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{q'}\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$ y q' es 0, y el resto es $\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ o $\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$; en otra realización X_1 es oxígeno o nitrógeno.

En una realización de la presente invención X es R_2 , $\text{OR}_{2'}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ o $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_{2'})$.

- 30 En otra realización X es $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{2'}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ o $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_{2'})$.

En otra realización más, X es $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ o $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_{2'})$

En otra realización más, X es $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$.

En otra realización más, X es $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_{2'})$.

En una realización de la presente invención X es R_2 , $\text{OR}_{2'}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ o $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_{2'})$.

- 35 Adecuadamente, cuando X es $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$, entonces R_4 y R_{14} son alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heterocíclico, alquilo C_{1-4} heterocíclico, heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-4} . Adecuadamente, el alquilo C_{1-4} puede estar sustituido una o más veces, independientemente en cada aparición con NR_4R_{14} ; halógeno, hidroxilo, alcoxi, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{14}$; o $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-10} . Preferentemente, el alquilo C_{1-4} está sustituido con NR_4R_{14} .

- 40 En una realización, al menos uno de R_4 y R_{14} puede ser hidrógeno cuando R_4 y R_{14} no se ciclan. En otra realización ninguno de R_4 y R_{14} es hidrógeno.

En una realización, cuando X es $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$, uno de R_4 y R_{14} es hidrógeno, y el otro es un heteroarilalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. Adecuadamente, el heteroarilalquilo opcionalmente sustituido es un imidazolilalquilo, tal como un grupo 1H-imidazol-2-il-metilo.

- 45 En otra realización, cuando X es $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ y uno de R_4 y R_{14} es un resto heteroarilalquilo C_{1-4} , el anillo heteroarilo está seleccionado entre un tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo opcionalmente sustituido. Adecuadamente, el heteroarilalquilo C_{1-4} está seleccionado entre un pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, cuando X es $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ y uno de R_4 y R_{14} es un resto alquilo C_{1-4} heterocíclico, entonces el

anillo heterocíclico opcionalmente sustituido está seleccionado entre un tetrahidropirrol opcionalmente sustituido, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino. Adecuadamente, el resto alquilo C_{1-4} heterocíclico está seleccionado entre pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino opcionalmente sustituido.

- 5 En otra realización, cuando X es $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ y R_4 y R_{14} se ciclan junto con nitrógeno para formar un anillo opcionalmente sustituido, tal como se ha descrito anteriormente, dichos anillos incluyen, pero sin limitación pirrolidina, piperidina, piperazina, diazepina y morfolina.

- En una realización, cuando X es $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, los sustituyentes R_4 y R_{14} se ciclan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Cuando los sustituyentes R_4 y R_{14} se ciclan para formar un anillo de 4 a 7 miembros, los sustituyentes opcionales están seleccionados adecuadamente entre un alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$, $NR_4R_{14'}$, o un alquilo C_{1-10} sustituido una o más veces con un arilo opcionalmente sustituido. Dichos sustituyentes incluyen más específicamente fenilo, pirrolidinilo, morfolino, piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, piperidinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-ilo, 5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-ilo, difenilmetilo, metilo, etilo, propilo, butilo, amino, metilamino y dimetilamino.
- 10
- 15

- En una realización, el sustituyente X es un anillo 1,4-bipiperin-1-ilo que puede estar opcionalmente sustituido, tal como en 4-metil-1,4-bipiperin-1-ilo; 4-piperidinilamino, 4-amino-1-piperidinilo, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino, 4-metil-1-piperazinilo, (4-morfolinil)-1-piperidinilo, (4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinilo, 4-etil-1-piperazinilo, (2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinilo, 5-cloro-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinilo, 4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinilo, 4-(difenilmetil)-1-piperazinilo, 4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, 4-propil-1-piperazinilo o 4-butil-1-piperazinilo. En una realización más, el sustituyente X es un anillo 1,4'-bipiperin-1'-ilo, un 4-amino-1-piperidinilo o un 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino opcionalmente sustituido.
- 20

- En otra realización, cuando X es $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$ y $R_{2'}$ es un resto alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, y el alquilo está sustituido con $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, y R_e y $R_{e'}$ son hidrógeno, o un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido. Adecuadamente, el resto X es 3-(dietilamino)propilamino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etilamino, 1-(metiletil)amino-propilamino, (1,1-dimetiletil)aminopropilamino, (1-metiletil)aminoetilamino, 2-(metilamino)etilamino, 2-aminoetil(metil)amino o un 2-(dimetilamino)etil(metil)amino.
- 25

- En otra realización, cuando X es $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$, y el resto $R_{2'}$ es un heteroarilalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, el resto heteroarilo es adecuadamente un imidazol opcionalmente sustituido.
- 30

En una realización de la invención, al menos uno de R_4 y R_{14} puede ser hidrógeno cuando R_4 y R_{14} no se ciclan.

- En una realización, R_3 es un 2,6-difluoro, $R_{1'}$ está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, flúor o metilo; g es 1 o 2; y R_1 está seleccionado entre $C(Z)N(R_{10'})$ $(CR_{10}R_{20})_vR_b$, o $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$ o $N(R_{10'})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$. Preferentemente, R_1 está seleccionado entre $C(Z)N(R_{10'})$ $(CR_{10}R_{20})_vR_b$. En otra realización, el resto R_b está seleccionado entre tiazolilo, alquilo C_{1-10} o un arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el esto R_b es propilo o 4-fluorofenilo. En otra realización, el resto R_b es tiazolilo.
- 35

- En otra realización, X está seleccionado adecuadamente entre (1H-imidazol-2-ilmetil)amino o 4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino, 4-amino-1-piperidinilo, 3-(dietilamino)propilamino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etilamino, 1-metiletil)amino-propilamino, (1,1-dimetiletil)aminopropilamino, (1-metiletil)aminoetilamino, 2-(metilamino)etilamino, 2-aminoetil(metil)amino o 2-(dimetilamino)etil(metil)amino.
- 40

- En una realización, R_3 es un 2,6-difluorofenilo, $R_{1'}$ está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, flúor o metilo; g es 1 o 2; y R_1 está seleccionado entre $C(Z)N(R_{10'})$ $(CR_{10}R_{20})_vR_b$, el resto R_b es alquilo C_{1-10} o un arilo opcionalmente sustituido, preferentemente propilo o 4-fluorofenilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente tiazolilo; X es $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$, y n es 0. En otra realización, X es $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$, $R_{2'}$ es hidrógeno, n es 0 y R_2 es un alquilo sustituido con $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$. En una realización más, R_e y $R_{e'}$ están seleccionados independientemente entre un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo, preferentemente etilo.
- 45

- Otra realización de la invención es el género de compuestos de fórmula (Ic), un subgénero de compuestos de Fórmula (I) y (Ia) en el que R_1 es $C(Z)N(R_{10'})$ $(CR_{10}R_{20})_vR_b$, y R_b es un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heteroarilalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido y alquilo C_{1-10} heterocíclico opcionalmente sustituido. Los grupos restantes son iguales que los enumerados anteriormente para la Fórmula (I) y (Ia).
- 50

- En otra realización para compuestos de Fórmula (Ic), R_1 es $C(Z)N(R_{10'})$ $(CR_{10}R_{20})_vR_b$, y R_b es un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heteroarilalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido.
- 55

Adecuadamente, los restos heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico y alquilo heterocíclico son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I) y (Ia). Un anillo heteroarilo preferido es un anillo tiazolilo, piridilo o anillo tiofeno opcionalmente sustituido.

En una realización de la presente invención, para compuestos de Fórmula (I), (Ia) y (Ic), así como las fórmulas restantes en el presente documento, R_1 está seleccionado independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} halosustituido. En otra realización, R_1 está seleccionado independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, metilo o CF_3 . En una realización, cuando R_1 está sustituido en el anillo fenilo en la posición orto, y un segundo resto R_1 también está sustituido en el anillo, entonces preferentemente la segunda sustitución no está en la posición orto.

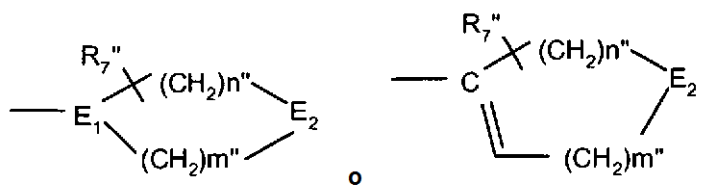
En una realización de la invención, g es 1 o 2.

Adecuadamente, en una realización cuando R_3 es un resto arilo, éste es un anillo, y el anillo fenilo está opcionalmente sustituido, independientemente en cada aparición, una o más veces, adecuadamente de 1 a 4 veces con halógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} halosustituido. El anillo fenilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 2, 4 o 6, o disustituido en la posición 2,4, tal como 2-flúor, 4-flúor, 2,4-diflúor, 2,6-diflúor, 6-diflúor o 2-metil-4-flúor; o trisustituido en la posición 2,4,6, tal como 2,4,6-triflúor. Preferentemente, R_3 es un 2,6-difluorofenilo.

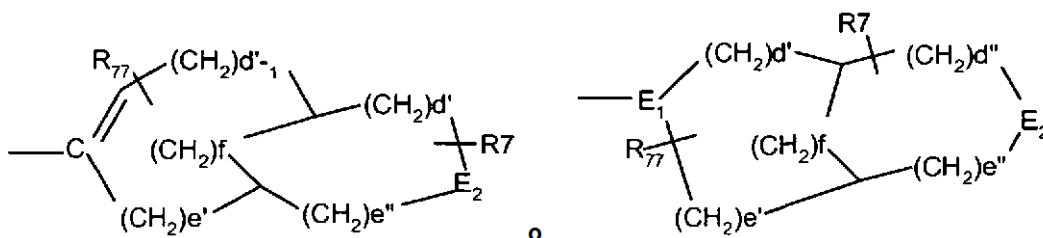
En una realización, R_3 es un 2,6-difluorofenilo, R_1 está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, flúor o metilo; g es 1 o 2.

Se desvelan los compuestos de Fórmulas (I) y (Ia), (II) y (I Ia), (III) y (I IIa), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) y (B1), también pueden incluir para el término X, el resto B-Non-Ar-cyc como se desvela en el documento US 6.809.199.

Según se representa por la divulgación en el documento US 6.809.199, Non-Ar-Cyc está seleccionado adecuadamente entre;



o



en las que

d es un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;

d' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3;

d'' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3;

e es 0, o es un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;

e' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3;

e'' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3;

f es 0, o es un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3;

d + e es 2, 3, 4, 5 o 6;

d' + e'' = d

e' + e'' = m

Adecuadamente, cada uno de R_7 , R_{77} y $R_{77''}$ está seleccionado independientemente entre hidrógeno, grupo alquil C_{1-6} , grupo alquenilo C_{2-6} , grupo cicloalquil C_{4-6} -alquil C_{0-6} , grupo N(alquil C_{0-4})(alquil C_{0-4})-alquil C_{1-4} -N(alquil C_{0-4}), grupo -N(alquil C_{0-4})(alquil C_{0-4}), grupo alquil C_{1-3} -CO-alquilo C_{0-4} , grupo alquil C_{0-6} -O-C(O)-alquilo C_{0-4} , grupo alquil C_{0-6} -C(O)-O-alquil C_{0-4} , grupo N(alquil C_{0-4})(alquil C_{0-4})-(alquil C_{0-4})C(O)(alquilo C_{0-4}), grupo fenil-alquil C_{0-4} , grupo piridil-alquilo C_{0-4} , grupo pirimidinil-alquil C_{0-4} , grupo pirazinil-alquil C_{0-4} , grupo tiofenil-alquil C_{0-4} , grupo pirazolil-alquilo C_{0-4} , grupo imidazolil-alquilo C_{0-4} , grupo triazolil-alquilo C_{0-4} , grupo azetidinil-alquilo C_{0-4} , grupo pirrolidinil-alquilo C_{0-4} , grupo

isoquinolinilalquilo C_{0-4} , grupo indanilalquilo C_{0-4} , grupo benzotiazolilalquilo C_{0-4} , cualquiera de los grupos opcionalmente sustituidos con 1-6 sustituyentes, siendo cada sustituyentes independientemente -OH, -N(alquilo C_{0-4})(alquilo C_{0-4}), alquilo C_{1-4} , alcóxido C_{1-6} , alquil C_{1-6} -CO-alquilo C_{0-4} , pirrolidinil-alquilo C_{0-4} o halógeno; o R_7 junto con un enlace de un hidrógeno ausente en el anillo es =O.

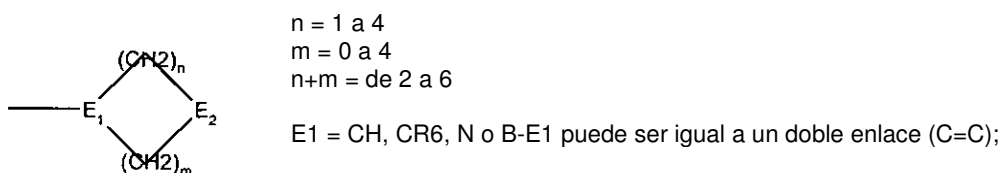
- 5 Adecuadamente, B es -alquilo C_{1-6} , -alquil C_{0-3} -O-alquilo C_{0-3} , -alquil C_{0-3} -NH-alquilo C_{0-3} , -alquil C_{0-3} -NH-cicloalquilo C_{3-7} , -alquil C_{0-3} -N(alquil C_{0-3})-C(O)-alquilo C_{0-3} , -alquil C_{0-3} -NH-SO₂-alquil C_{0-3} , -alquilo C_{0-3} , -alquil C_{0-3} -S-alquilo C_{0-3} , -alquil C_{0-3} -SO₂-alquilo C_{0-3} , -alquil C_{0-3} -PH-alquilo C_{0-3} , alquilo C_{0-3} -C(O)-alquilo C_{0-3} o un enlace directo.

Adecuadamente, E_1 es CH, N o CR_{66} ; o B y E_1 forman juntos un doble enlace, es decir, -CH=C.

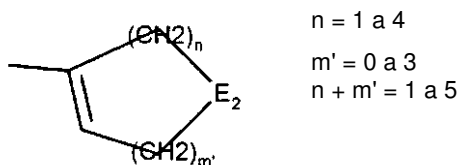
- 10 Adecuadamente, E_2 es CH₂, CHR₇₇, C(OH)R₇₇NH, NR₇₇, O, S, -S(O)- o -S(O)₂.

Adecuadamente, R_{66} está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C_{0-4} , -C(O)-O(alquilo C_{0-4}) o -C(O)-N(alquil C_{0-4})-(alquilo C_{0-4}).

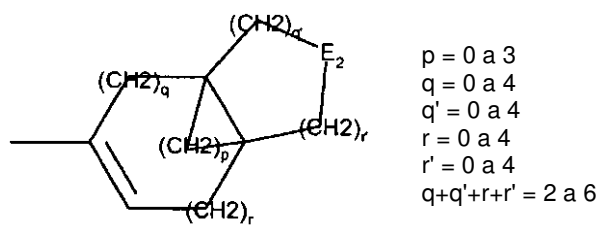
En una realización alternativa de la presente invención, Non-Ary Cyc es:



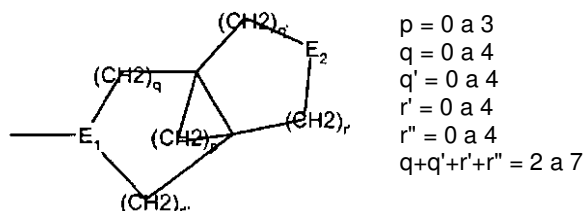
- 15 o



- o

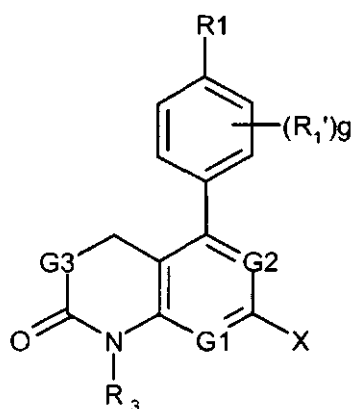


- o

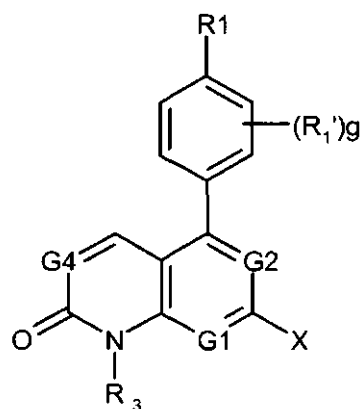


- 20 En otra realización de la presente invención, los compuestos de Fórmulas (I) y (Ia), (II) y (IIa), (III) y (IIIa), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) y (B1), también pueden incluir para el término X, los restos X como se describen en el documento WO 2004/073628, publicado en septiembre de 2004, Boehm y col., cuya divulgación se incorpora por referencia en el presente documento.

Se desvelan compuestos de Fórmula (II) y (IIa) que se representan por la estructura:



(II)



(IIa)

en las que

G₁ y G₂

son nitrógeno:

G₃

es CH₂;

G₄

es CH;

R₁

es C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b o N(R_{10'})OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;

R_{1'}

está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halosustituido, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ o (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;

R_b

es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, dichos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar todos opcionalmente sustituidos;

X

es R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R_{10'})S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R_{10'})C(O)R₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂) (R₂'') o N(R_{10'})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q;

X₁

es N(R₁₁), O, S(O)_m o CR₁₀R₂₀;

R_h

está seleccionado entre un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R_{10'})CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R_{10'})C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR_{10'})-CH₂-, -CH₂-C(O)-O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-;

R_q y R_{q'}

están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico, o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, en los que todos los restos excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y R_{q'} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

R₂

es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R₂ es el resto (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

R_{2'}

es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;

R_{2''}

es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente; o cuando R_{2'} es el resto (CR₁₀R₂₀)_iX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

A₁

es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, arilo o arilalquilo C₁₋₁₀;

A₂

es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, arilo o arilalquilo C₁₋₁₀;

A₃

es hidrógeno o es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R₃

es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;

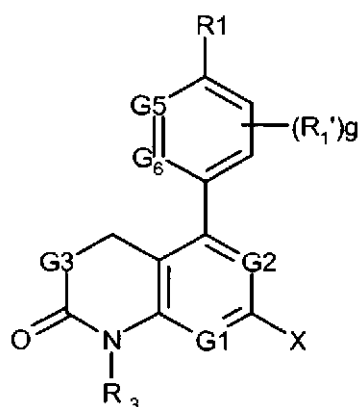
R₄ y R₁₄

están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo C₁₋₄, heterocíclico, alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C₁₋₄, y en el que cada uno de estos restos,

		excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
5	R ₄ ' y R ₁₄ '	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R ₄ ' y R ₁₄ ' junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
10	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ o NR ₄ R ₁₄ ', excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R ₁₄ ', S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
	R ₉ '	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ '	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
15	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
20	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
25	R _d y R _d '	están seleccionados cada uno independientemente entre un resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _d ' junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
30	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
35	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
40	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	Z	está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y

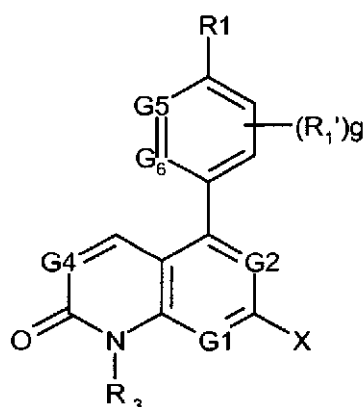
una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos.

Se desvelan compuestos de la fórmula:



(III)

o



(IIIa)

45

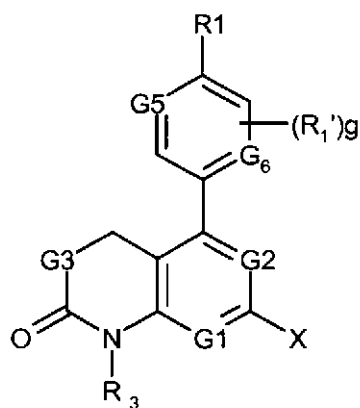
en las que

	G ₁ y G ₂	son nitrógeno;
	G ₃	es CH ₂ ;
	G ₄	es CH;
	G ₅ y G ₆	están seleccionados independientemente entre nitrógeno o CH;
5	R ₁	es C(Z)N(R _{10'})(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , C(Z)O(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , N(R _{10'})C(Z)(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , N(R _{10'})C(Z)N(R _{10'})(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b o N(R _{10'})OC(Z)(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b ;
	R _{1'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, ciano, nitro, (CR ₁₀ R ₂₀) _v NR _d R _{d'} , (CR ₁₀ R ₂₀) _v C(O)R ₁₂ , SR ₅ , S(O)R ₅ , S(O) ₂ R ₅ o (CR ₁₀ R ₂₀) _v OR ₁₃ ;
10	R _b	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , dichos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
	X	es R ₂ , OR _{2'} , S(O) _m R _{2'} , (CH ₂) _n N(R _{10'})S(O) _m R _{2'} , (CH ₂) _n N(R _{10'})C(O)R _{2'} , (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ , (CH ₂) _n N(R _{2'})(R _{2''}) o N(R _{10'})R _h NH-C(=N-CN)NR _q R _{q'} ;
15	X ₁	es N(R ₁₁), O, S(O) _m , o CR ₁₀ R ₂₀ .
	R _h	está seleccionado entre un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH ₂ -C(O)-CH ₂ -, -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)N(R _{10'})CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -N(R _{10'})C(O)CH ₂ -, -CH ₂ -CH(OR _{10'})-CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)O-CH ₂ -CH ₂ - o -CH ₂ -CH ₂ -O-C(O)CH ₂ -;
20	R _q y R _{q'}	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , en los que todos los restos excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R _q y R _{q'} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno,
25		nitrógeno o azufre;
	R ₂	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R ₂ es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _q X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃) o (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
30	R _{2'}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
	R _{2''}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que R _{2''} es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _i X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
35	A ₁	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
40	A ₂	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₃	es hidrógeno o es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
	R ₃	es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
45	R ₄ y R ₁₄	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros,
50		conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
	R _{4'} y R _{14'}	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R _{4'} y R _{14'} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre
55		NR ₉ ;
	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ o NR ₄ R _{14'} , excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R _{14'} , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
60	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede
65		

- estar opcionalmente sustituido;
- 5 R_{13} está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halosustituido, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-4} , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
- 10 R_d y R_d' está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R_d y R_d' , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_9 ;
- g es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
- n está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- 15 m está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
- q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- q' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
- t es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
- 20 v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
- v' está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
- Z está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y
- una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

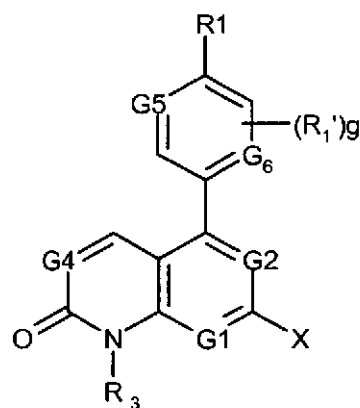
25 Debe reconocerse que la diferencia entre compuestos de Fórmula (I) y (Ia), y la Fórmula (II) y (IIa) y los de Fórmulas (III) y (IIIa) a la Fórmula (V) y (Va) no recae únicamente en la sustitución de anillo del grupo R_1 , pero las posiciones de anillo del nitrógeno en el anillo de piridilo, por ejemplo las variables G_5 y G_6 . Todas el resto de las variables tienen el mismo significado para las Fórmulas (III) y (IIIa) a la Fórmula (V) y (Va) como las descritas en el presente documento para la Fórmula (I) y (Ia), etc.

30 Se desvelan compuestos de la fórmula:



(IV)

o



(IVa)

- G_1 y G_2 son nitrógeno;
- G_3 es CH_2 ;
- G_4 es CH ;
- 35 G_5 y G_6 están seleccionados independientemente entre nitrógeno o CH ;
- R_1 es $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$ o $N(R_{10})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;
- $R_{1'}$ está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halosustituido, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ o $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;
- 40 R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o heterociclilalquilo C_{1-10} , dichos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
- X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2)(R_2')$ o $N(R_{10})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q'$;
- 45 X_1 es $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ o $CR_{10}R_{20}$;

	R _h	está seleccionado entre un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH ₂ -C(O)-CH ₂ -, -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)N(R _{10'})CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -N(R _{10'})C(O)CH ₂ -, -CH ₂ -CH(OR _{10'})-CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)O-CH ₂ -CH ₂ - o -CH ₂ -CH ₂ -O-C(O)CH ₂ -;
5	R _q y R _{q'}	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , en los que todos los restos excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R _q y R _{q'} , junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
10	R ₂	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R ₂ es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _q X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃) o (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
15	R _{2'}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
20	R _{2''}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que R _{2''} es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _i X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
	A ₁	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
25	A ₂	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₃	es hidrógeno o es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
	R ₃	es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
30	R ₄ y R ₁₄	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
35	R _{4'} y R _{14'}	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R _{4'} y R _{14'} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
40	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ o NR ₄ R _{14'} , excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R _{14'} , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
45	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterociclilo o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
50	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterociclilo o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
55	R _d y R _{d'}	está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _{d'} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
60	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
65	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un

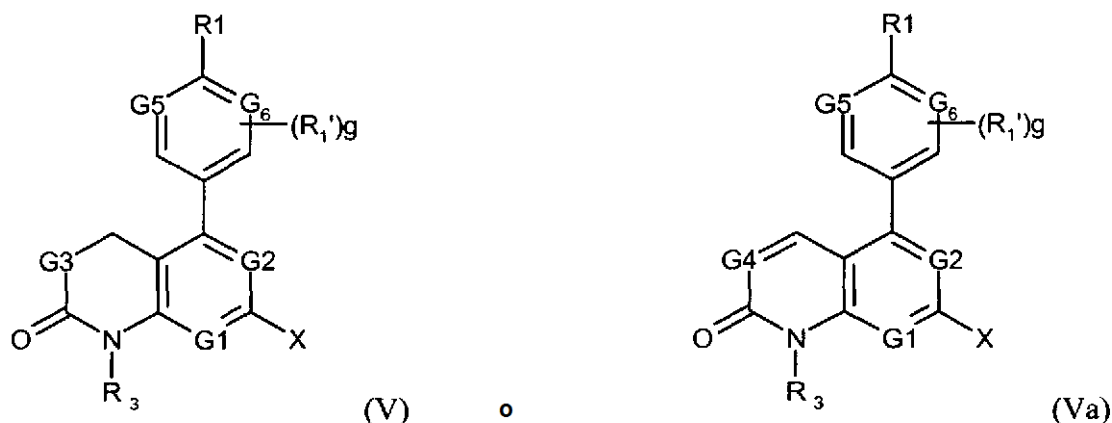
- valor de 1 o 2;
 q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
 q' es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
 t es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
 5 v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
 v' está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
 Z está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y

una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

10 Los ejemplos representativos de Fórmula (IV) y (IVa) son:

ácido 4-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]benzoico
 4-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-propilbenzamida
 4-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(1-metiletil)benzamida
 15 N-ciclopropil-4-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]benzamida
 4-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorofenil)benzamida
 20 4-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

Se desvelan compuestos de la fórmula:



en las que

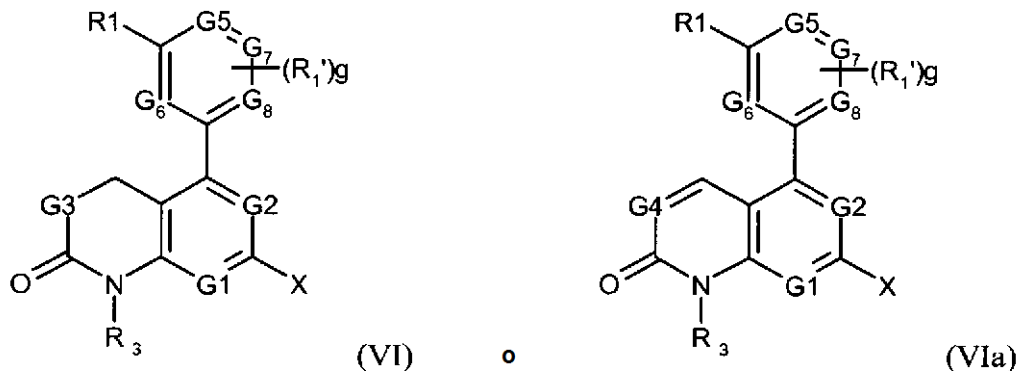
- 25 G₁ y G₂ están seleccionados independientemente entre nitrógeno o CH;
 G₃ es CH₂;
 G₄ es CH;
 G₅ y G₆ son nitrógeno y CH, con la condición de que sólo uno de G₅ o G₆ sea nitrógeno y el otro sea CH;
 R₁ es C(Z)N(R₁₀')(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀')(C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀')(C(Z)N(R₁₀'))
 30 (CR₁₀R₂₀)_vR_b, o N(R₁₀')OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;
 R₁' está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halosustituido, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)2R₅, o (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;
 R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀,
 35 heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o resto heterocicliclalquilo C₁₋₁₀, dichos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
 X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀')(S(O)_mR₂'), (CH₂)_nN(R₁₀')(C(O)R₂'), (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂')(R₂') o N(R₁₀')(R_h)NH-C(=N-CN)NR_qR_q;
 X₁ es N(R₁₁), O, S(O)_m, o CR₁₀R₂₀;
 40 R_h está seleccionado entre un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R₁₀')(CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R₁₀')(C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR₁₀')(CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-,
 R_q y R_q' están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalquenal C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo,

5		arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₁₀ , en los que todos los restos excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R _q y R _{q'} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
	R ₂	hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R ₂ es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _q X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃) o (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
10	R _{2'}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
	R _{2''}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que R _{2''} es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _t X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
15	A ₁	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₂	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
20	A ₃	es hidrógeno o es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
	R ₃	es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
25	R ₄ y R ₁₄	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
30	R _{4'} y R _{14'}	están seleccionados cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R _{4'} y R _{14'} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre (NR ₉);
35	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquienilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ o NR _{4'} R _{14'} , excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR _{4'} R _{14'} , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
40	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquienilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquienilo C ₅₋₇ , cicloalquienil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
45	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquienilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquienilo C ₅₋₇ , cicloalquienil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
50	R _d y R _{d'}	están seleccionados cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituidos; o R _d y R _{d'} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
55	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
60	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
65	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;

v' está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
 Z está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y

una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

5 Se desvelan compuestos de la fórmula:



en las que

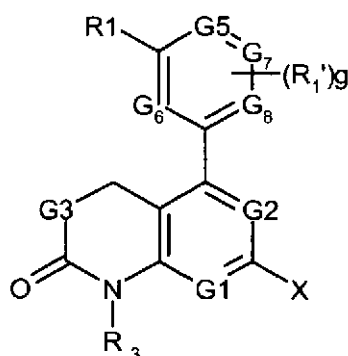
- G₁ y G₂ están seleccionados independientemente entre nitrógeno o CH;
 G₃ es CH₂;
 G₄ es CH;
 10 uno de G₅, G₆, G₇ y G₈ es nitrógeno y los otros son CH;
 R₁ es C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b o N(R_{10'})OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;
 R_{1'} está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄
 15 sustituido con halo, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_{d'}, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ o (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;
 R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, pudiendo estar todos estos restos, excluyendo hidrógeno, opcionalmente sustituidos;
 20 X es R₂, OR_{2'}, S(O)_mR_{2'}, (CH₂)_nN(R_{10'})S(O)_mR_{2'}, (CH₂)_nN(R_{10'})C(O)R_{2'}, (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R_{2'})(R_{2''}) o N(R_{10'})R_hNH-C(=N-CN)NR_dR_{d'};
 X₁ es N(R₁₁), O, S(O)_m o CR₁₀R₂₀;
 R_h está seleccionado entre un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R_{10'})CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R_{10'})C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR_{10'})-CH₂-, -CH₂-C(O)-O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂;
 25 R_q y R_{q'} están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico, o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, en el que todos los restos, excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y R_{q'}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
 30 R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R₂ es el resto (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);
 35 R_{2'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
 40 R_{2''} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que R_{2''} es el resto (CR₁₀R₂₀)_iX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);
 45 A₁ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, arilo o arilalquilo C₁₋₁₀;
 A₂ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, arilo o arilalquilo C₁₋₁₀;
 A₃ es hidrógeno o es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

	R ₃	es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterocicliclalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
5	R ₄ y R ₁₄	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , C ₃₋₇ cicloalquilo, cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
10	R _{4'} y R _{14'}	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R _{4'} y R _{14'} , junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
15	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquénilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ o NR ₄ R _{14'} ; excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R _{14'} , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
20	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquénilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquénilo C ₅₋₇ , cicloalquénil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico o un resto heterocicliclalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
25	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquénilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquénilo C ₅₋₇ , cicloalquénil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico o un resto heterocicliclalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
30	R _d y R _{d'}	está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _{d'} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
35	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
40	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
45	Z	está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y

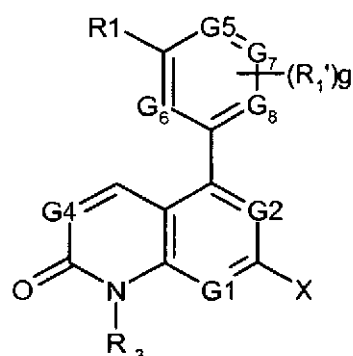
una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

Debe reconocerse que la diferencia entre compuestos de Fórmula (I) y (Ia), y Fórmula (II) y (IIa) y los de las Fórmulas (VII) a la Fórmula (VII) no recaen únicamente en la sustitución de anillo del grupo R₁, si no en la posición de anillo de los dos nitrógeno en el anillo de pirimidina. Todo el resto de las variables tienen el mismo significado para Fórmulas (VI) a la Fórmula (VII) que los descritos en el presente documento para la Fórmula (I) y (Ia), etc.

También se desvelan compuestos de la fórmula:



(VIb) o



(VIc)

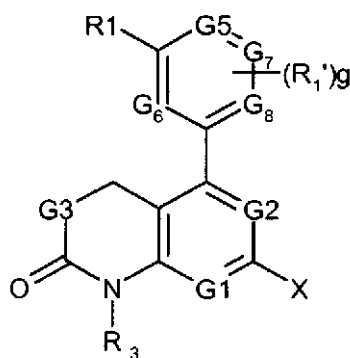
en las que

	G ₁ y G ₂	son nitrógeno;
	G ₃	es CH ₂ ;
5	G ₄	es CH;
	G ₅ y G ₆	son nitrógeno; y
	G ₇ y G ₈	son CH;
	R ₁	es C(Z)N(R _{10'})(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , C(Z)O(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , N(R _{10'})C(Z)(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , N(R _{10'})C(Z)N(R _{10'})(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b o N(R _{10'})OC(Z)(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b ;
10	R _{1'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ sustituido con halo, ciano, nitro, (CR ₁₀ R ₂₀) _v NR _d R _{d'} , (CR ₁₀ R ₂₀) _v C(O)R ₁₂ , SR ₅ , S(O)R ₅ , S(O) ₂ R ₅ o (CR ₁₀ R ₂₀) _v OR ₁₃ ;
	R _b	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , pudiendo estar todos estos restos, excluyendo hidrógeno, opcionalmente sustituidos;
15	X	es R ₂ , OR ₂ , S(O) _m R _{2'} , (CH ₂) _n N(R _{10'})S(O) _m R _{2'} , (CH ₂) _n N(R _{10'})C(O)R _{2'} , (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ , (CH ₂) _n N(R _{2'})(R _{2''}) o N(R _{10'})R _h NH-C(=N-CN)NR _q R _{q'} ;
	X ₁	es N(R ₁₁), O, S(O) _m o CR ₁₀ R ₂₀ ;
20	R _h	está seleccionado entre un opcionalmente sustituido alquilo C ₁₋₁₀ , -CH ₂ -C(O)-CH ₂ -, -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)N(R _{10'})CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -N(R _{10'})C(O)CH ₂ -, -CH ₂ -CH(OR _{10'})-CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)O-CH ₂ -CH ₂ - o -CH ₂ -CH ₂ -O-C(O)CH ₂ -;
	R _q y R _{q'}	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , en el que todos los restos, excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R _q y R _{q'} , junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
25	R ₂	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R ₂ es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _q X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃) o (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
30	R _{2'}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
35	R _{2''}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que R _{2''} es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _l X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
40	A ₁	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₂	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₃	es hidrógeno o es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
45	R ₃	es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
	R ₄ y R ₁₄	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos,
50		

		excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
5	R ₄ ' y R ₁₄ '	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R ₄ ' y R ₁₄ ', junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
10	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ o NR ₄ R ₁₄ ', excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R ₁₄ ', S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
	R ₉	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ '	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
15	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalquenoil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
20	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalquenoil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterocicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
25	R _d y R _d '	está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _d ', junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
30	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
35	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
40	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	Z	está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y

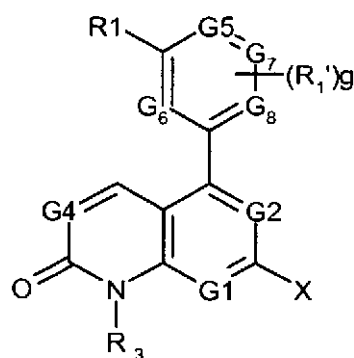
una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

También se desvelan compuestos de la fórmula:



(VIId)

o



(VIE)

45

en las que

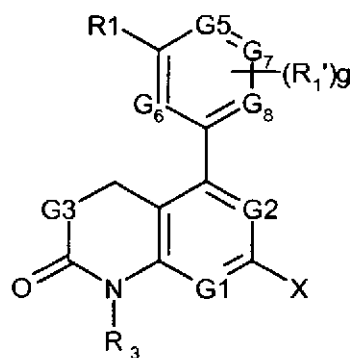
G₁ y G₂ están seleccionados independientemente entre nitrógeno o CH:
G₃ es CH₂;

	G ₄	es CH;
	G ₆ y G ₈	son nitrógeno; y G ₅ y G ₇ son CH;
	R ₁	es C(Z)N(R _{10'})(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , C(Z)O(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , N(R _{10'})C(Z)(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , N(R _{10'})C(Z)N(R _{10'})(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b o N(R _{10'})OC(Z)(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b ;
5	R _{1'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ sustituido con halo, ciano, nitro, (CR ₁₀ R ₂₀) _v NR _d R _{d'} , (CR ₁₀ R ₂₀) _v C(O)R ₁₂ , SR ₅ , S(O)R ₅ , S(O) ₂ R ₅ o (CR ₁₀ R ₂₀) _v OR ₁₃ ;
	R _b	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , pudiendo estar todos
10	X	estos restos, excluyendo hidrógeno, opcionalmente sustituidos;
	X ₁	es R ₂ , OR _{2'} , S(O) _m R _{2'} , (CH ₂) _n N(R _{10'})S(O) _m R _{2'} , (CH ₂) _n N(R _{10'})C(O)R _{2'} , (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ , (CH ₂) _n N(R _{2'})(R _{2'}) o N(R _{10'})R _h NH-C(=N-CN)NR _q R _{q'} ;
	R _h	es N(R ₁₁), O, S(O) _m o CR ₁₀ R ₂₀ ;
15		está seleccionado entre un opcionalmente sustituido alquilo C ₁₋₁₀ , -CH ₂ -C(O)-CH ₂ -, -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)N(R _{10'})CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -N(R _{10'})C(O)CH ₂ -, -CH ₂ -CH(OR _{10'})-CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)O-CH ₂ -CH ₂ - o -CH ₂ -CH ₂ -O-C(O)CH ₂ -;
	R _q y R _{q'}	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , en
20		el que todos los restos, excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R _q y R _{q'} , junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
	R ₂	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos
25		restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R ₂ es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _q X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃), o (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
	R _{2'}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos
30		restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
	R _{2''}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que R _{2''} es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _t X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
35	A ₁	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₂	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₃	es hidrógeno o es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
40	R ₃	es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
	R ₄ y R ₁₄	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o el R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al
45		que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
50	R _{4'} y R _{14'}	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R _{4'} y R _{14'} , junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ o NR ₄ R _{14'} , excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R _{14'} , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
55		está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
60	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede
65		estar opcionalmente sustituido;
	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄

		halosustituido, alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterociclilo o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
5	R _d y R _{d'}	está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _{d'} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
10	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
15	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
20	Z	está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y

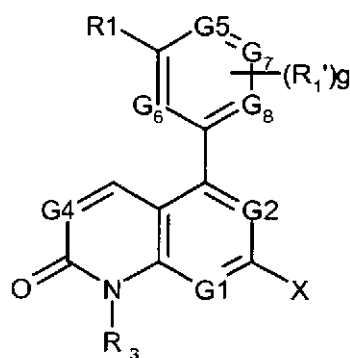
una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

Se desvelan compuestos de la fórmula:



(VI f)

o



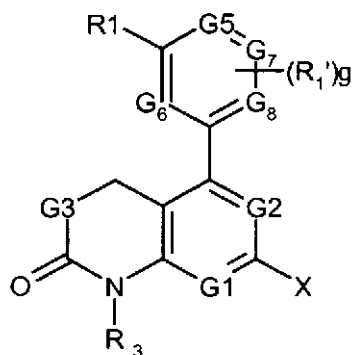
(VI g)

25	en las que	
	G ₁ y G ₂	son nitrógeno;
	G ₃	es CH ₂ ;
	G ₄	es CH;
	G ₅ y G ₈	son nitrógeno;
30	G ₆ y G ₇	son CH;
	R ₁	es C(Z)N(R _{10'})(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , C(Z)O(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , N(R _{10'})C(Z)(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , N(R _{10'})C(Z)N(R _{10'})(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b o N(R _{10'})OC(Z)(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b ;
	R _{1'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ sustituido con halo, ciano, nitro, (CR ₁ R ₂₀) _v NR _d R _{d'} , (CR ₁₀ R ₂₀) _v C(O)R ₁₂ , SR ₅ , S(O)R ₅ , S(O) ₂ R ₅ o (CR ₁₀ R ₂₀) _v OR ₁₃ ;
35	R _b	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , dichos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
	X	es R ₂ , OR ₂ , S(O) _m R _{2'} , (CH ₂) _n N(R _{10'})S(O) _m R _{2'} , (CH ₂) _n N(R _{10'})C(O)R _{2'} , (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ , (CH ₂) _n N(R ₂ ')(R _{2'}), o N(R _{10'})R _h NH-C(=N-CN)NR _q R _{q'} ;
40	X ₁	es N(R ₁₁), O, S(O) _m o CR ₁₀ R ₂₀ ;
	R _h	está seleccionado entre un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH ₂ -C(O)-CH ₂ -, -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)N(R _{10'})CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -N(R _{10'})C(O)CH ₂ -, -CH ₂ -CH(OR _{10'})-CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)O-CH ₂ -CH ₂ - o -CH ₂ -CH ₂ -O-C(O)CH ₂ -;
45	R _q y R _{q'}	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , en el que todos los restos, excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R _q y R _{q'} , junto con el

		nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
5	R ₂	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R ₂ es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _q X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃) o (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
10	R _{2'}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
	R _{2''}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que R _{2''} es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _l X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
15	A ₁	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₂	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₃	es hidrógeno o es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
20	R ₃	es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
25	R ₄ y R ₁₄	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
30	R _{4'} y R _{14'}	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R _{4'} y R _{14'} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
35	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alqueno C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ o NR ₄ R _{14'} , excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R _{14'} , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
40	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo, o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
45	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo, o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
50	R _d y R _{d'}	está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _{d'} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
55	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
60	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
65	Z	está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y

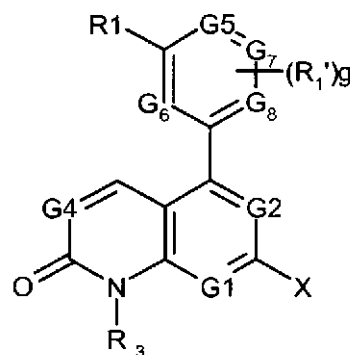
una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

Se desvelan compuestos de la fórmula:



(VIh)

o



(VIi)

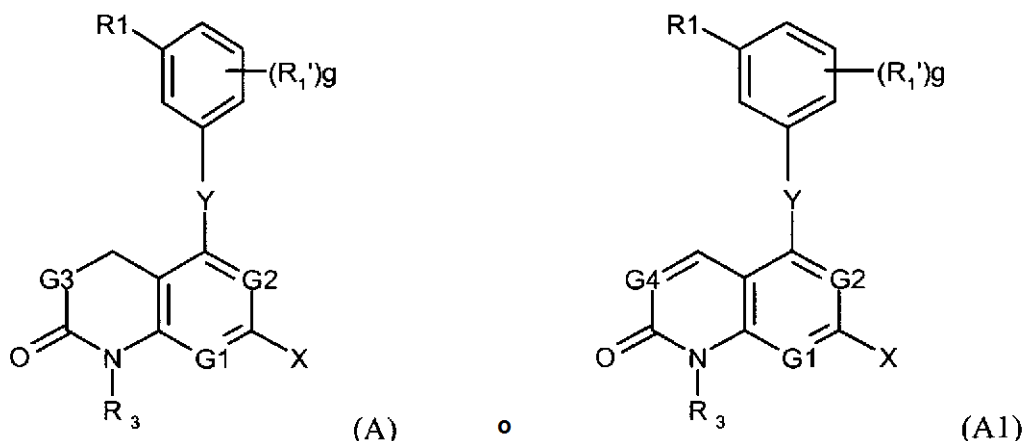
en las que

- | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | G ₁ y G ₂
G ₃
G ₄
G ₆ y G ₇
G ₅ y G ₈ | son nitrógeno;
es CH ₂ ;
es CH;
son nitrógeno;
son CH; |
| 10 | R ₁
R _{1'} | es C(Z)N(R _{10'})(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , C(Z)O(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , N(R _{10'})C(Z)(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b , N(R _{10'})C(Z)N(R _{10'})(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b o N(R _{10'})OC(Z)(CR ₁₀ R ₂₀) _v R _b ;
está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ sustituido con halo, ciano, nitro, (CR ₁₀ R ₂₀) _v NR _d R _{d'} , (CR ₁₀ R ₂₀) _v C(O)R ₁₂ , SR ₅ , S(O)R ₅ , S(O) ₂ R ₅ o (CR ₁₀ R ₂₀) _v OR ₁₃ ; |
| 15 | R _b | es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , dichos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar todos opcionalmente sustituidos; |
| | X | es R ₂ , OR ₂ , S(O) _m R ₂ , (CH ₂) _n N(R _{10'})S(O) _m R ₂ , (CH ₂) _n N(R _{10'})C(O)R ₂ , (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ , (CH ₂) _n N(R ₂) (R ₂ '), o N(R _{10'})R _h NH-C(=N-CN)NR _d R _{d'} ; |
| 20 | X ₁
R _h | es N(R ₁₁), O, S(O) _m o CR ₁₀ R ₂₀ ;
está seleccionado entre un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH ₂ -C(O)-CH ₂ -, -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)N(R _{10'})CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -N(R _{10'})C(O)CH ₂ -, -CH ₂ -CH(OR _{10'})-CH ₂ -, -CH ₂ -C(O)O-CH ₂ -CH ₂ - o -CH ₂ -CH ₂ -O-C(O)CH ₂ -; |
| 25 | R _q y R _{q'} | están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico, o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , en el que todos los restos, excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R _q y R _{q'} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre; |
| 30 | R ₂ | es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R ₂ es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _q X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃) o (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃); |
| 35 | R _{2'} | es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; |
| | R _{2''} | es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que R _{2''} es el resto (CR ₁₀ R ₂₀) _l X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃); |
| 40 | A ₁ | es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ; |
| | A ₂ | es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ; |
| 45 | A ₃ | es hidrógeno o es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido; |
| | R ₃ | es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido; |

5	R ₄ y R ₁₄	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
10	R _{4'} y R _{14'}	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R ₄ y R ₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
15	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ o NR ₄ R _{14'} , excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ , R _{14'} , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
15	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
15	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
15	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
15	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
15	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterociclilo o un resto heterocicliclalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
20	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterociclilo o un resto heterocicliclalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
25	R _d y R _{d'}	está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _{d'} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
30	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
35	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
35	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
40	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
40	q'	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
40	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
40	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
40	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
45	Z	está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y

45 una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

Se desvelan compuestos de Fórmula (A) y (A1):



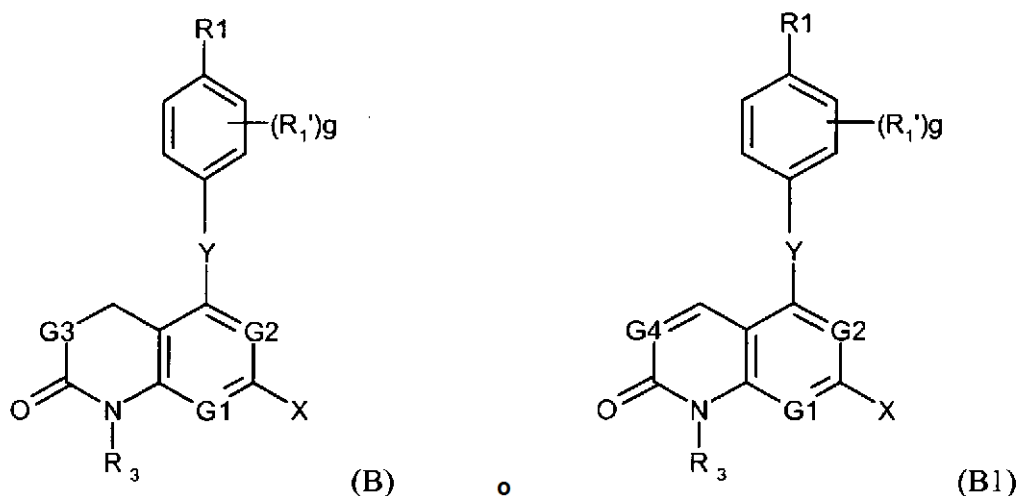
en las que

- G_1 y G_2 son independientemente nitrógeno;
 G_3 es CH_2 ;
 G_4 es CH ;
 Y es $C(R_x)(R_z)$, $C(O)$, $N(R_z)$, $N(R_w)C(R_v)(R_z)$, oxígeno, $OC(R_v)(R_z)$, $S(O)_m$ o $S(O)_mC(R_v)(R_z)$;
 R_x es hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $N(R_v)_2$, hidroxilo, tio, alcoxi C_{1-2} o $S(O)_m$ alquilo C_{1-2} ;
 R_v es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;
 $R_{z'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;
 R_w es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;
 R_v está seleccionado independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;
 R_1 es $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$ o $N(R_{10})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;
 $R_{1'}$ está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ o $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;
 R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o resto heterocicliclalquilo C_{1-10} , pudiendo estar todos estos restos, excluyendo hidrógeno, opcionalmente sustituidos;
 X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2)(R_2)$ o $N(R_{10})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q$;
 X_1 es $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ o $CR_{10}R_{20}$;
 R_h está seleccionado entre un opcionalmente sustituido alquilo C_{1-10} , $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;
 R_q y R_q están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterocicliclalquilo C_{1-10} , en el que todos los restos excepto para hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y R_q , junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
 R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterocicliclalquilo C_{1-10} , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R_2 es el resto $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ o $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;
 $R_{2'}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterocicliclalquilo C_{1-10} , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos;
 $R_{2''}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterocicliclalquilo C_{1-10} , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que $R_{2''}$ es el resto $(CR_{10}R_{20})_iX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;
 A_1 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo o C_{1-10} , arilo o arilalquilo C_{1-10} ;
 A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , arilo o arilalquilo C_{1-10} ;

	A ₃	es hidrógeno o es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
	R ₃	es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterocicliclalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
5	R ₄ y R ₁₄	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
10	R _{4'} y R _{14'}	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R ₄ y R ₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
15	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ o NR ₄ R _{14'} , excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R _{14'} , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
20	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterocicliclalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
25	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquenilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquenilo C ₅₋₇ , cicloalquenil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterocicliclalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
30	R _d y R _{d'}	está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _{d'} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
35	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
40	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
45	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	Z	está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y

una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

- 50 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (A) y Fórmula (A1), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como se reconocerá fácilmente, la diferencia entre compuestos de Fórmula (A) y Fórmula (A1), y los de Fórmula (I) y (Ia) recae en el engarce Y. Los términos R₁, R₂ y R₃, etc. respectivos son iguales para ambos grupos. Para los propósitos del presente documento, todo lo aplicable a la Fórmula (I) también es aplicable a la Fórmula (A) a menos que se indique lo contrario.
- 55 Se desvelan compuestos de Fórmula (B) y (B1):



en las que

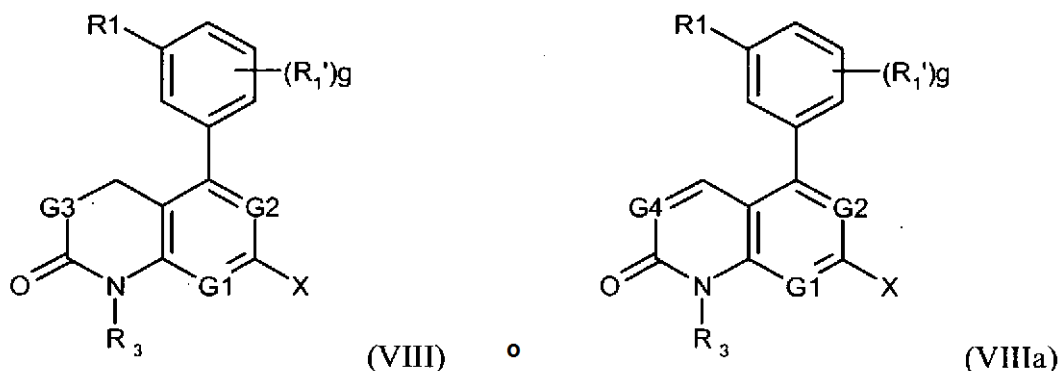
- G₁ y G₂ son independientemente nitrógeno;
- G₃ es CH₂;
- 5 G₄ es CH;
- Y es C(R_x)(R_z), C(O), N(R_z), N(R_w)C(R_y)(R_z), oxígeno, OC(R_y)(R_z), S(O)_m o S(O)_mC(R_y)(R_z);
- R_x es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, N(R_v)₂, hidroxilo, tio, alcoxi C₁₋₂ o S(O)_malquilo C₁₋₂;
- R_y es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;
- R_z es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;
- 10 R_w es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;
- R_v está seleccionado independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₂;
- R₁ es C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b o N(R_{10'})OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;
- R_{1'} está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_{d'}, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ o (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;
- 15 R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, dichos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
- 20 X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R_{10'})S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R_{10'})C(O)R₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂)(R₂') o N(R_{10'})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_{q'};
- X₁ es N(R₁₁), O, S(O)_m o CR₁₀R₂₀;
- R_h está seleccionado entre un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R_{10'})CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R_{10'})C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR_{10'})-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂;
- 25 R_q y R_{q'} están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, en el que todos los restos, excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y R_{q'} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 30 R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R₂ es el resto (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);
- 35 R_{2'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
- 40 R_{2''} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que R_{2''} es el resto (CR₁₀R₂₀)_iX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);
- 45 A₁ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, arilo o arilalquilo C₁₋₁₀;
- A₂ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo,

		heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₃	es hidrógeno o es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
	R ₃	es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
5	R ₄ y R ₁₄	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico; alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
10	R _{4'} y R _{14'}	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R _{4'} y R _{14'} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
15	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ o NR ₄ R _{14'} , excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R _{14'} , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
20	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalquenoil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
25	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalquenoil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
30	R _d y R _{d'}	está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _{d'} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
35	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
40	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
45	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	Z	está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y
50	una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.	

Como se reconocerá fácilmente, las diferencias entre compuestos de Fórmula (B) y Fórmula (B1), y los de Fórmula (II) y (IIa) recaen en el engarce Y. Los términos R₁, R₂ y R₃, etc. respectivos son iguales para ambos grupos. Para los propósitos del presente documento, todo lo aplicable a la Fórmula (II) también es aplicable a la Fórmula (B) a menos que se indique lo contrario.

55 En otro aspecto de la invención, el engarce Y puede estar presente de una manera similar en la misma posición para todas las fórmulas restantes, Fórmula (III) y (IIIa), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VI), (VIa-VII), etc., en el presente documento. Los términos R₁, R₂ y R₃, etc. respectivos serán iguales para todos los grupos.

Se desvelan compuestos de Fórmula (VIII) y (VIIIa):



en las que

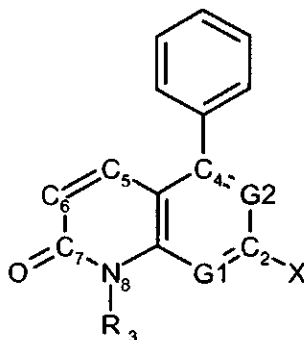
- G_1, G_2 son independientemente nitrógeno o CH, pero G_1 y G_2 no son ambos nitrógeno;
 G_3 es CH_2 ;
 G_4 es CH;
 R_1 es $C(Z)N(R_{10'}) (CR_{10}R_{20})_v R_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10'})C(Z)(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10'})C(Z)N(R_{10'})$
 $(CR_{10}R_{20})_v R_b$ o $N(R_{10'})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_v R_b$;
 $R_{1'}$ está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4}
sustituido con halo, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v NR_d R_d$, $(CR_{10}R_{20})_v C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ o
 $(CR_{10}R_{20})_v OR_{13}$;
 R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} ,
heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o resto heterociclilalquilo C_{1-10} , dichos restos,
excluyendo hidrógeno, pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
 X es R_2 , OR_2 , $S(O)_m R_2$, $(CH_2)_n N(R_{10'})S(O)_m R_2$, $(CH_2)_n N(R_{10'})C(O)R_2$, $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n N(R_2)(R_2)$
o $N(R_{10'})R_h NH-C(=N-CN)NR_q R_q$;
 X_1 es $N(R_{11})$, O, $S(O)_m$ o $CR_{10}R_{20}$;
 R_h está seleccionado entre un opcionalmente sustituido alquilo C_{1-10} , $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$
 $-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10'})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10'})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10'})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-$
 $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;
 R_q y R_q están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} ,
cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , arilo,
arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-10} , en
el que todos los restos, excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos o R_q y R_q , junto con el
nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7
miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno,
nitrógeno o azufre;
 R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo,
heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-10} , y en el que cada uno de estos
restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R_2 es el resto
 $(CR_{10}R_{20})_q X_1 (CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$ o $(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$;
 $R_{2'}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo,
heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-10} , y en el que cada uno de estos
restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
 $R_{2''}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo,
heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-10} , y en el que estos restos,
excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que $R_{2''}$ es el resto
 $(CR_{10}R_{20})_q X_1 (CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$;
 A_1 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo,
heteroarilalquilo C_{1-10} , arilo o arilalquilo C_{1-10} ;
 A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo,
heteroarilalquilo C_{1-10} , arilo o arilalquilo C_{1-10} ;
 A_3 es hidrógeno o es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;
 R_3 es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo,
heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-10} , y en el que cada uno de estos
restos puede estar opcionalmente sustituido;
 R_4 y R_{14} está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} ,
cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heterocíclico, alquilo C_{1-4}
heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C_{1-4} , y en el que cada uno de estos restos,
excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al
que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros,

		conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
5	R _{4'} y R _{14'}	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R ₄ y R ₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ o NR ₄ R ₁₄ , excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R ₁₄ , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
10	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterociclilo o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
15	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alqueno C ₂₋₄ , alquino C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalqueno C ₅₋₇ , cicloalqueno C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterociclilo o un resto heterociclilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
20	R _d y R _{d'}	está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _{d'} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
25	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
30	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
35	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	Z	está seleccionado independientemente cada vez que aparece entre oxígeno o azufre; y
40	una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos.	

En otra realización de la presente invención, para compuestos de Fórmula (VIII) y (VIIIa) el término X también puede ser el resto B-Non-Ar-cyc como se ha descrito anteriormente.

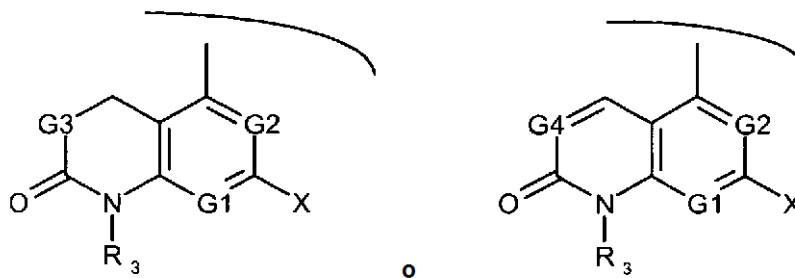
En otra realización de la presente invención, para compuestos de Fórmula (VIII) y (VIIIa), y el resto de las fórmulas, el término X también puede ser el resto X como se describe en el documento WO 2004/073628, publicado en 45 septiembre de 2004, Boehm y col., cuya divulgación se incorpora por referencia en el presente documento.

Para los propósitos del presente documento la plantilla que contiene los restos G₁ y G₂ tendrá un sistema de numeración que permite sustituyentes (R₁ y R₁) diferentes en el fenilo fenilo, el piridilo y el anillo pirimidina en la posición C₄ del farmacóforo; el término X en la posición C₂ y el sustituyente R₃ en la posición N₈.

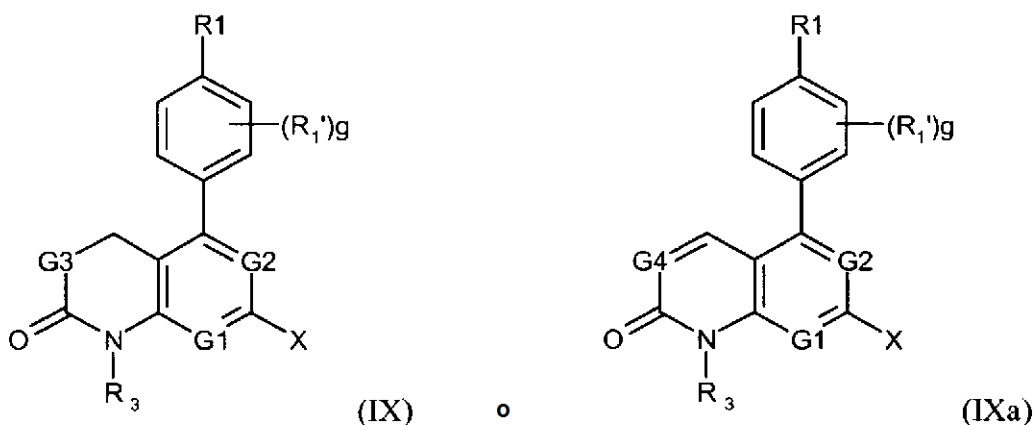


Los términos R_1 , R_2 , R_x , X y R_3 , etc., respectivos son iguales para ambos grupos dentro de las fórmulas en sí mismas, por ejemplo, en la Fórmula (VIII) y (VIIIa). Para los propósitos del presente documento, todo lo aplicable a la Fórmula (VIII) también es aplicable a Fórmula (VIIIa) a menos que se indique lo contrario.

- 5 Se reconoce que para los compuestos de Fórmula (I) y (Ia), etc. y los de Fórmula (VIII) y (VIIIa), la diferencia en la asignación de los restos G_1 y G_2 para que sean carbono o nitrógeno, independientemente. Para propósitos de concisión en el presente documento, los compuestos restantes de Fórmulas (II) y (I Ia), (III) y (II Ia), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VI) y (VIa- VIi), también pueden tener la misma plantilla de farmacóforo de:



- 10 Sería ilustrativo de esto la sustitución C4 a partir de compuestos de fórmula (II) y (IIa) en esta plantilla de farmacóforo, representada por la estructura:



en las que

- | | | |
|----|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 | G_1, G_2
G_3
G_4
R_1
R_1' | son independientemente nitrógeno o CH, pero G_1 y G_2 no son ambos nitrógeno;
es CH_2 ;
es CH;
es $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')$
$(CR_{10}R_{20})_vR_b$ o $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;
está seleccionado independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4}
sustituido con halo, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ o
$(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$; |
| 20 | R_b | es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} ,
heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o resto heterociclilalquilo C_{1-10} , dichos restos,
excluyendo hidrógeno, pueden estar todos opcionalmente sustituidos; |
| 25 | X
X_1
R_h | es R_2 , OR_2' , $S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{10}')S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{10}')C(O)R_2'$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2')$
(R_2') o $N(R_{10}')R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q'$;
es $N(R_{11})$, O, $S(O)_m$ o $CR_{10}R_{20}$;
está seleccionado entre un opcionalmente sustituido alquilo C_{1-10} , $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$
$-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-$
$-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$; |
| 30 | R_q y R_q' | están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} ,
cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalquénil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , arilo,
arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-10} , en
el que todos los restos, excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y R_q' junto con el
nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7
miembros, pudiendo contener dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, |
| 35 | | |

		nitrógeno o azufre;
	R ₂	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R ₂ es el resto
5		(CR ₁₀ R ₂₀) _q X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃) o (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
	R _{2'}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
10	R _{2''}	es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que estos restos, excluyendo hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o en el que R _{2''} es el resto
		(CR ₁₀ R ₂₀) ₁ X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
	A ₁	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
15	A ₂	es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocíclico, alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , arilo o arilalquilo C ₁₋₁₀ ;
	A ₃	es hidrógeno o es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
	R ₃	es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₁₀ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₁₀ , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
20	R ₄ y R ₁₄	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heterocíclico, alquilo C ₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o los R ₄ y R ₁₄ junto con el nitrógeno al
25		que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
	R _{4'} y R _{14'}	está seleccionado cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ , o R ₄ y R _{14'} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre NR ₉ ;
30	R ₅	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquienilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ o NR ₄ R _{14'} ; excluyendo los restos SR ₅ que sean SNR ₄ R _{14'} , S(O) ₂ R ₅ que sean SO ₂ H y S(O)R ₅ que sean SOH;
	R _{9'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
35	R ₁₀ y R ₂₀	están seleccionados independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R _{10'}	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₁	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ;
	R ₁₂	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquienilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquienilo C ₅₋₇ , cicloalquienil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
40		
	R ₁₃	está seleccionado independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , alquilo C ₁₋₄ halosustituido, alquienilo C ₂₋₄ , alquinilo C ₂₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , cicloalquienilo C ₅₋₇ , cicloalquienil C ₅₋₇ -alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₄ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₄ , heterocicilo o un resto heterociclicilalquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
45		
	R _d y R _{d'}	está seleccionado cada uno independientemente entre resto hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , cicloalquilo C ₃₋₆ , cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo C ₁₋₄ , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R _d y R _{d'} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR ₉ ;
50		
	g	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4;
	n'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un
55		valor de 1 a 10;
	m	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un
		valor de 1 o 2;
	q	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
	q'	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
60	t	es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;
	v	es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
	v'	está seleccionado independientemente en cada aparición entre 0 o un número entero que tiene un
		valor de 1 o 2;
	Z	está seleccionado independientemente en cada aparición entre oxígeno o azufre; y
65		una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

Por tanto, compuestos que tienen la sustitución en la posición C4 de la Fórmula (III) y (IIIa) con la plantilla de farmacóforo G1/G2 de carbono o nitrógeno, se considerarían compuestos de Fórmula (X) y (Xa), etc.

Debe apreciarse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en el presente documento. Se desvelan compuestos de fórmula (I) en la que un grupo o parámetro en particular, por ejemplo R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, p, n o q, etc. puede aparecer más de una vez. En dichos compuestos se apreciará que cada grupo o parámetro está seleccionado independientemente entre los valores indicados. Cuando cualquier variable aparece más de una vez en una Fórmula (como se describe en el presente documento), su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición.

Los compuestos particulares de acuerdo con la invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus derivados farmacéuticos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico o veterinario. Son sales y solvatos de compuestos de la invención que son adecuados para su uso en medicina, aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales y solvatos que no tienen contraiones o disolventes asociados farmacéuticamente aceptables están dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de y/o pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Típicamente, una sal farmacéutica aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o base deseado según sea adecuado. La sal puede precipitarse en una solución y puede recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del disolvente.

Las sales de los compuestos de la presente invención pueden, por ejemplo, comprender sales de adición de ácidos que resulten de la reacción de un ácido con un átomo de nitrógeno presente en un compuesto de fórmula (I). Sales abarcadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Se forman sales de adición de ácidos adecuadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y son ejemplos acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidrogenofosfato, yodhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, piruvato, poligalacturonato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trifluoroacetato y valerato.

Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, tales como sal de trimetilamonio, sales de metales alcalinos, tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Los expertos en materia de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o desde los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo e estereoquímica variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para los propósitos de la invención no interferirán con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol y ácido acético. Más preferentemente, el disolvente usado es agua. Un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del ámbito de la invención.

Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro del organismo, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Se describen profármacos farmacéuticamente aceptables en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la serie A.C.S. Symposium; Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de fórmula (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan de forma general modificando grupos

funcionales de tal manera la modificación se escinda, bien sea por manipulación de rutina o *in vivo*, produciendo el compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de la presente invención en los que están unidos grupos hidroxilo o amina a cualquier grupo que, cuando se administran a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo o amina. Por lo tanto, los ejemplos ilustrativos de profármacos incluyen (pero sin limitación) derivados acetato, formiato y benzoato de alcohol y grupos amina funcionales de los compuestos de fórmula (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden emplear ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o ser hidrolizables en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los que se degradan fácilmente en el cuerpo humano dejando el ácido parental o su sal.

Como se usa en el presente documento, "opcionalmente sustituido", a menos que se defina específicamente, se quiere significar a grupos como halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con hidroxilo; alcoxi C₁₋₁₀, tal como metoxi o etoxi; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; S(O)_malquilo, tal como metiltio, metilsulfonilo o metilsulfonilo; una cetona (-C(O)) o un aldehído (-C(O)R₆), tal como C(O)alquilo C₁₋₁₀ o C(O)arilo, donde R₆' es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclilalquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₁₀, (y en el que los restos R₆', excluyendo hidrógeno, pueden en sí mismos estar opcionalmente sustituidos 1 o 2 veces, independientemente en cada aparición, con halógeno; hidroxilo; alquilo sustituido con hidroxilo; alcoxi C₁₋₄; S(O)_malquilo C₁₋₄; amino, alquilamino C₁₋₄ mono y disustituido; alquilo C₁₋₄ o CF₃); C(O)OR₆; NR₄R₁₄', en el que cada uno de R₄ y R₁₄' es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, tal como amino o alquilo C₁₋₄ mono o disustituido o en el R₄R₁₄' pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O/N/S; alquilo C₁₋₁₀, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, etc.; cicloalquilo C₃₋₇ o grupo cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, tal como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopropilmetilo; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido, como CF₂CF₂H o CF₃; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo o un arilalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, en los que estos restos que contienen arilo también pueden estar sustituidos de una a dos veces independientemente en cada aparición con halógeno; hidroxilo; alquilo sustituido con hidroxilo; alcoxi C₁₋₄; S(O)_malquilo C₁₋₄; amino, alquilamino C₁₋₄ mono y disustituido; alquilo C₁₋₄ o CF₃.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas para los expertos en la materia e incluyen sales formadas con ácidos o bases orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, glutámico, aspártico, oxaloacético, derivados de ácido alquilsulfónico, tal como metanosulfónico o etanosulfónico, derivados de ácido arilsulfónico, tal como p-toluenosulfónico, m-toluenosulfónico, bencenosulfónico, canforsulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 4-bromobencenosulfónico, 4-fenilbencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), fenilacético, mandélico, salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinnámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, ciano, metoxi o halo, incluyendo 4-metilo y ácido 4-metoxicinnámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxil-2-naftoico), naftalenacrílico (por ejemplo naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo 1,4-bencenodiacrílico) y ácidos isetiónicos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, tales como diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Además, también pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) con un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, si un grupo sustituyente comprende un resto carboxi. Los cationes adecuados farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los expertos en la materia e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio y de amonio cuaternario.

El término "halo" o "halógenos" se usa en el presente documento para querer significar los halógenos, cloro, flúor, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₁₋₁₀" o "alquilo" o "alquilo 1-10" se usa en el presente documento para querer significar cadenas de hidrocarburo lineales y ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo alquilo C₁₋₁₀ se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada de al menos 1, y como mucho 10, átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena se limite de alguna otra forma. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en el presente documento, incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo, sec-butilo, *terc*-butilo o t-butilo y hexilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, alqueno C₂₋₆ se refiere a un alqueno lineal o ramificado que contiene al menos 2, y como mucho 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de "alqueno" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, 3-hexenilo, 1,1-dimetilbut-2-enilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ se refiere a un alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se quiere significar radicales cíclicos, tales como un anillo no aromático que contiene un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ se refiere a un anillo no aromático que contiene al menos tres, y como mucho siete, átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos representativos de "cicloalquilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo y similares.

El término "cicloalqueno" se usa en el presente documento para referirse a radicales cíclicos, tales como un anillo hidrocarburo no aromático que contiene un número especificado de átomos de carbono, preferentemente de 5 a 7 carbonos, que tiene al menos un enlace, incluyendo, pero sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "alqueno" en el presente documento en todas las apariciones para referirse a un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que se limite la longitud de cadena de los mismos, incluyendo, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

El término "arilo" se usa en el presente documento para referirse a fenilo, naftilo e indeno.

Las expresiones "anillo heteroarilo", "resto heteroarilo" y "heteroarilo" se usan en el presente documento para querer significar anillos hidrocarburo insaturados monocíclicos de cinco a siete miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, piranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, oxatiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y uracilo. Las expresiones "anillo heteroarilo", "resto heteroarilo" y "heteroarilo" también se usarán en el presente documento para referirse anillos aromáticos condensados que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada uno de los anillos condensados puede contener cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de anillos aromáticos condensados incluyen, pero sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, azaindolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, purinilo y ftalazinilo.

Las expresiones "anillos heterocíclicos", "restos heterocíclicos" y "heterocíclico" se usan en el presente documento para querer significar anillos hidrocarburo saturados monocíclicos de tres a siete miembros o no aromáticos, insaturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, azufre o restos azufre oxidados, tales como S(O)_m, y m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2. Las expresiones "anillos heterocíclicos", "restos heterocíclicos" y "heterocíclico" también se referirán a anillos condensados, saturados o parcialmente insaturados y en los que uno de los anillos puede ser aromático o heteroaromático. Cada uno de los anillos condensados puede tener de cuatro a siete átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterocíclico incluyen, pero sin limitación, las versiones saturadas o parcialmente saturadas de los restos heteroarilo como se han definido anteriormente, tales como tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre), azepina, diazepina, aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-oxo-1-pirrolidinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino y tiomorfolino (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre).

El término "arilalquilo" o "heteroarilalquilo" o "heterocicilalquilo" se usa en el presente documento para referirse a un alquilo C₁₋₄ (como se ha definido anteriormente) unido a un resto arilo, heteroarilo o heterocíclico (como también se ha definido anteriormente) a menos que se indique lo contrario.

El término "sulfínilo" se usa en el presente documento para referirse al óxido S(O) del sulfuro correspondiente, el término "tio" se refiere al sulfuro y el término "sulfonilo" se refiere a al resto S(O)₂ totalmente oxidado.

El término "aroílo" se usa en el presente documento para referirse a C(O)Ar, en el que Ar es como un derivado fenilo, naftilo o arilalquilo, tal como se ha definido anteriormente, dicho grupo incluye, pero sin limitación, bencilo y fenetilo.

El término "alcanoílo" se usa en el presente documento para querer significar un C(O)alquilo C₁₋₁₀, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente" significa que el evento o eventos que se definen a continuación pueden suceder o no, e incluye tanto eventos que suceden como eventos que no suceden.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a una sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiples grados de sustitución, a menos que se indique lo contrario.

Debe apreciarse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos

descritos anteriormente en el presente documento. También debe entenderse que la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en la que un grupo o parámetro en particular, por ejemplo R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , n , m o t , etc. puede aparecer más de una vez. En dichos compuestos se apreciará que cada grupo o parámetro está seleccionado independientemente entre los valores enumerados. Cuando cualquier variable aparece más de una vez en una Fórmula (como se describe en el presente documento), su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición.

Con respecto a estereoisómeros, los compuestos de las Fórmulas en el presente documento pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer en forma de racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas esas formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de las mismas.

También pueden aparecer isomerismos Cis (E) y trans (Z). La presente invención incluye los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención y cuando sea adecuado, las formas tautoméricas individuales de los mismos, junto con mezclas de los mismos.

La separación de diaestereoisómeros o isómeros cis y trans puede conseguirse por técnicas convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C. Una mezcla estereoisomérica del agente también puede prepararse a partir de un intermedio ópticamente puro correspondiente o por resolución, tal como H.P.L.C. del racemato correspondiente usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por la reacción del racemato correspondiente con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea adecuado.

Adicionalmente, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de las Fórmulas en el presente documento pueden existir en forma de polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

Los compuestos ejemplificados de los compuestos de la presente invención incluyen los racematos o formas ópticamente activas de los compuestos de los ejemplos de trabajo en el presente documento, y sales farmacéuticas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos, incluyendo procedimientos químicos convencionales. Cualquier variable definida anteriormente continuará teniendo el significado definido anteriormente a menos que se indique lo contrario. A continuación, se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y después se preparan compuestos específicos de compuestos de la invención en los Ejemplos funcionales.

Procedimientos de Fabricación

Los compuestos de Fórmula (I) y (Ia), (II) y (I Ia), (III) y (I IIa), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) y (B1), pueden obtenerse aplicando los procedimientos sintéticos que se describen en el presente documento. La síntesis proporcionada es aplicable para producir compuestos de las Fórmulas en el presente documento que tienen una diversidad de grupos R_1 , R_2 , X y R_3 diferentes que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes opcionales que están adecuadamente protegidos, para conseguir la compatibilidad con las reacciones indicadas en el presente documento. Después, la desprotección posterior, en dichos casos proporciona compuestos de la naturaleza desvelada generalmente. Aunque en el presente documento se muestra una fórmula particular con grupos sustituyentes particulares, la síntesis es aplicable a todas las fórmulas y todos los grupos de sustituyentes en el presente documento.

Una vez establecido el núcleo, pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I) y (Ia), (II) y (I Ia), (III) y (I IIa), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) y (B1) aplicando técnicas convencionales para interconversión de grupos funcionales, bien conocidas en la técnica. Por ejemplo: $C(O)NR_4R_{14}$ a partir de CO_2CH_3 calentando con HNR_4R_{14} en CH_3OH con o sin cianuro metal o trimetilaluminio catalítico o estequiométrico, por ejemplo $NaCN$; $OC(O)R_6$ a partir de OH con, por ejemplo, $ClC(O)R_6$ en bases, tales como trietilamina y piridina; $NR_{10}-C(S)NR_4R_{14}$ a partir de NHR_{10} con un alquilisotiocianato o ácido tiocianico y $C1C(S)NR_4R_{14}$; $NR_{10}C(O)OR_6$ a partir de NHR_{10} con un cloroformiato de alquilo o arilo; $NR_{10}C(O)NR_4H$ a partir de NHR_{10} por tratamiento con un isocianato, por ejemplo $R_4N=C=O$; $NR_{10}-C(O)R_6$ a partir de NHR_{10} por tratamiento con $Cl-C(O)R_6$ en piridina; $C(=NR_{10})NR_4R_{14}$ a partir de $C(NR_4R_{14})S$ con $H_3NR_{10}+OAc^-$ por calentamiento en alcohol; $C(NR_4R_{14})SR_6$ a partir de $C(S)NR_4R_{14}$ con R_6-I en un disolvente inerte, por ejemplo acetona; $NR_{10}SO_2R_7$ a partir de NHR_{10} por tratamiento con $ClSO_2R_7$ calentando en bases, tales como piridina; $NR_{10}C(S)R_6$ a partir de $NR_{10}C(O)R_6$ por tratamiento con reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro]; $NR_{10}SO_2CF_3$ a partir de NHR_{10} con anhídrido trifílico y base, en el que R_6 , R_{10} , R_4 y R_{14} son como se han definido en la Fórmula (I) en el presente documento.

Los precursores de los grupos R_1 , R_2 y R_3 , pueden ser otros grupos R_1 , R_2 y R_3 , etc. que pueden interconvertirse aplicando técnicas convencionales para la interconversión de grupos funcionales. Por ejemplo, en el que un resto es un alquilo C_{1-10} halosustituido puede convertirse en el derivado alquil $C_{1-10}N_3$ correspondiente, haciéndolo reaccionar con una sal de azida adecuada, y después, si se desea, puede reducirse para dar el compuesto alquil $C_{1-10}NH_2$ correspondiente, que a su vez puede hacerse reaccionar con $R_7S(O)_2X'$, en el que X' es halo (por ejemplo, cloro)

para producir el compuesto de alquil $C_{1-10}NHS(O)_2R_7$.

Como variante, cuando el resto es un alquilo C_{1-10} halosustituido, puede hacerse reaccionar con una amina $R_4R_{14}NH$ para producir el compuesto de alquil $C_{1-10}-NR_4R_{14}$ correspondiente, o puede hacerse reaccionar con una sal de metal alcalino de R_7SH para producir el compuesto de alquil $C_{1-10}-SR_7$ correspondiente.

- 5 Como se ha indicado anteriormente, puede ser deseable durante la síntesis de los compuestos de la presente invención, derivatizar grupos funcionales reactivos en la molécula que esté experimentando reacción, de manera que se eviten reacciones secundarias indeseadas. Típicamente, se protegen grupos funcionales, tales como hidroxilo, amino y ácido con grupos adecuados que puedan retirarse fácilmente cuando se desee. Se conocen bien en la técnica grupos protectores comunes adecuados para su uso con grupos hidroxilo y grupos nitrógeno y se describen en muchas referencias, por ejemplo, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Greene y col., John Wiley & Sons, Nueva York, Nueva York, (2ª edición, 1991 o la versión anterior de 1981). Los ejemplos adecuados de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos que forman éter, tales como bencilo, y grupos arilo, tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc), silil éteres, tales como *t*-butildimetilo o *t*-butildifenilo, y alquil éteres, tales como metil conectado mediante una cadena de alquilo de un engarce variable, $(CR_{10}R_{20})_n$. Los grupos protectores de amino pueden incluir bencilo, arilo, tal como grupos acetilo y trialkilsililo. Típicamente, los grupos de ácido carboxílico se protegen por conversión en un éster que pueda hidrolizarse fácilmente, por ejemplo, tricloroetilo, *tert*-butilo, bencilo y similares.

Pueden obtenerse sales de adición de ácidos farmacéuticos de compuesto de las diversas Fórmulas descritas en el presente documento de una manera conocida, por ejemplo, por tratamiento de los mismos con una cantidad adecuada de ácido en presencia de un disolvente adecuado.

Una ilustración de la preparación de compuestos de la presente invención se muestra en el esquema dado a continuación. Para los propósitos del presente documento, los compuestos en los Esquemas I y II se muestran con un grupo S-metilo o $S(O)_2$ -metilo que se estima representativo el grupo $S(O)_m-R_g$, como se describe en las fórmulas posteriores.

- 25 La preparación de compuestos con la Fórmula (Ia) puede conseguirse a través del compuesto **2**, que a su vez puede construirse a partir del aldehído **1** como se muestra en el **Esquema 1**. Los grupos salientes (GL, descritos como Grupo saliente 1 (GL1) y GL2) en el Esquema **1**, y en cualquier otra parte, pueden seleccionarse independientemente entre -Cl, -Br, -I o -Otf, y estos grupos pueden instalarse a través de la transformación de otro grupo funcional (por ejemplo, -OH) siguiendo los procedimientos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, el tratamiento del compuesto -OH con $POCl_3$).

El **Procedimiento A** es para la conversión de **1** en **2**. El tratamiento de **1** con una amina R_3NH_2 en presencia de un agente de formación de olefina, tal como bis(2,2,2-trifluoroetil)-(metoxycarbonilmetil)-fosfonato o un agente de acilación, tal como anhídrido de ácido acético, ácido de Meldrum o cloruro de acetilo proporciona el compuesto **2**. Aunque se usa el reactivo de formación de olefina bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxycarbonilmetil)fosfonato, los reactivos de ciclación alternativos incluyen, pero sin limitación, bis(2,2,2-trifluoroetil)-(etoxycarbonilmetil)fosfonato, bis(2,2,2-trifluoroetil)-(isopropoxycarbonil-metil)fosfonato, éster metílico del ácido (dietoxi-fosforil)-acético, éster metílico del ácido(diisopropoxi-fosforil)-acético, éster metílico del ácido(difeniloxi-fosforil)-acético, éster etílico del ácido(dietoxi-fosforil)-acético, éster etílico del ácido(diisopropoxi-fosforil)-acético o éster etílico del ácido(difeniloxi-fosforil)-acético. Pueden ser necesarias temperaturas elevadas (reflujo o irradiaciones de microondas), tiempos de reacción más largos (durante una noche o 24 horas) y la presencia de trietilamina, diisopropiletilamina o NaH (o Na) para que se complete la reacción. Los disolventes de reacción pueden ser diversos disolventes orgánicos, tales como cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo, tolueno, DMF o *N*-metilpirrolidina, DCM, THF, tolueno, DMSO o combinaciones de los mismos. Aunque la reacción muestra trietilamina como base, las bases alternativas adecuadas pueden incluir, pero sin limitación, piridina, diisopropiletilamina o pirrolidona, o combinaciones de los mismos.

- 45 La temperatura de reacción de esta etapa en particular en el esquema de reacción puede variarse de temperatura ambiente a $> 100^\circ C$, es decir temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, esta etapa del procedimiento de reacción puede realizarse en condiciones de microondas adecuadas.

El **Procedimiento B** es para la instalación del grupo -X [por ejemplo, **2** en **3**, **6** en (Ia), o **5** en **4**]. Esto puede requerir o no la conversión en primer lugar de sulfuro (-SMe) en sulfóxido (-SOMe) o sulfona (-SO₂Me). Esta conversión puede conseguirse usando ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA) con alto rendimiento y pureza. Los procedimientos de oxidación adecuados para su uso en el presente documento incluyen el uso de uno o dos equivalentes de ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA) u Oxone® para proporcionar los sulfóxidos, las sulfonas o una mezcla de ambos. También puede efectuarse oxidación de sulfuros en sulfóxidos o sulfonas con OsO₄ y N-óxido de amina terciaria catalítico, peróxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno/NaWO₄, y otros perácidos, oxígeno, ozono, peróxidos orgánicos, permanganato potásico y de cinc, persulfato potásico e hipoclorito sódico. El desplazamiento posterior del grupo sulfona -SO₂Me (del mismo modo, todas las reacciones de desplazamiento mencionadas más adelante pueden conseguirse usando el sulfuro -SMe o sulfóxido -SOMe) requiere un nucleófilo adecuado (por ejemplo, amina, alcohol) que contenga la unidad -X. Normalmente, se realizaron desplazamientos con aminas con un exceso de amina en *N*-metilpirrolidina (Barvian y col., J. Med. Chem. (2000), 4606-4616). Una

amplia variedad de aminas experimentaron esta reacción con rendimientos excelentes. En algunos casos (por ejemplo, en desplazamiento de O-) un anión del nucleófilo se preparó con una base (normalmente, hidruro sódico) en DMF (o DMSO) y después se añadió a la sulfona. Normalmente, los rendimientos para estas reacciones fueron inferiores. La sulfona puede desplazarse con alquilaminas primarias o secundarias sin catálisis de base adicional, preferentemente en un disolvente aprótico polar, tal como, pero sin limitación, N-metil pirrolidin-2-ona (NMP) y a temperaturas variantes dependiendo de la nucleofilicidad de la amina. Por ejemplo, el desplazamiento de la sulfona con etanolamina, en NMP, sucedió en 30 min a 65 °C, mientras que una amina más impedida, tal como tris(hidroximetil)-aminometano pueden requerir temperaturas elevadas y tiempos de reacción prolongados (80 °C durante un tiempo de reacción de 24 horas). La sulfona también puede desplazarse con una amina primaria o secundaria con una base no nucleófila adicional (por ejemplo, DIPEA) en disolventes apróticos como DCM, CH₃CN, NMP y temperaturas variables dependiendo de la nucleofilicidad de la amina.

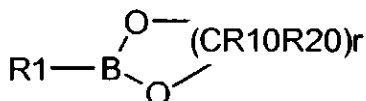
La sulfona también puede desplazarse con una arilamina sustituida, o heteroarilamina a temperaturas elevadas, requiriendo algunas veces la formación del anión arilo o heteroarilamina con hidruro sódico u otra base adecuada en DMSO. Además, la sulfona puede desplazarse fácilmente con sales de aluminio de aril o heteroarilaminas como se ha descrito previamente en la bibliografía de patente (documento WO 99/32121, cuya divulgación se incorpora por referencia en el presente documento). De forma análoga, puede desplazarse sulfona con arilo o heteroarilo o tioles de alquilo, o alquilo, o alcoholes de arilo o heteroarilo. Pueden desplazarse sulfonas que contienen análogos como los sustituyentes X con alcóxido sódico en el alcohol, o como alternativa, nucleófilos reactivos de alcóxido o fenóxido que pueden generarse a partir del alcohol o fenol con una base adecuada, tal como sodio, NaH o bistrimetilsililamida sódica, en un disolvente aprótico polar, tal como DMSO, o desarrollarse como una reacción pura. De forma análoga, la sulfona puede desplazarse con nucleófilos de carbono. Los nucleófilos de carbono adecuados incluyen, pero sin limitación, reactivos de Grignard de arilo, reactivos de Grignard de alquilo u organometálicos relacionados, tales como organo litio, cinc, estaño, cobre o boro. Estas reacciones pueden, en algunos casos, requerir catálisis con metal de transición, tal como con catalizadores de Pd o Ni.

El **Procedimiento C** es para el acoplamiento con grupos arilo adecuados para convertir **3** en los compuestos con Fórmula (**1a**) (o **2** a **6**). Esta transformación puede conseguirse usando, pero sin limitación, ácidos borónicos (por ejemplo, **C1A**) en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki, empleando un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

Como alternativa, el acoplamiento cruzado puede realizarse usando aril o heteroaril organocinc, (por ejemplo, aril/heteroaril-ZnBr, aril/heteroaril-ZnCl, aril/heteroaril-Zn-R1), organocobre, [por ejemplo, (aril/heteroaril)₂-CuLi], organoestaño [por ejemplo, aril/heteroaril-Sn(CH₃)₃, aril/heteroaril-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃], (por ejemplo, **C1C**), u otros reactivos organometálicos (por ejemplo, **C1B**) conocidos en la técnica [véase, por ejemplo Solberg, J.; Undheim, K. Acta Chemica Scandinavia 1989, 62-68].

El **Procedimiento D** es para el acoplamiento de **2** (o **3** o **7**) con un grupo arilo cuya estructura tiene un precursor adecuado (por ejemplo, grupo ácido -CO₂H, grupo éster -CO₂Me) para dar el sustituyente final R₁ en la Fórmula (**1a**). Esta transformación puede conseguirse usando, pero sin limitación, ácidos borónicos (por ejemplo, **D1A**) o ácidos protegidos (por ejemplo, **D1C**, **D1E**) en condiciones de acoplamiento de Suzuki, (THF/H₂O y K₂CO₃) empleando un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). Si se desea, estas reacciones de acoplamiento de Suzuki pueden desarrollarse en condiciones de microondas. El ácido borónico (D1A o D1E) o éster puede sintetizarse por el acoplamiento catalizado por paladio de un haluro de arilo y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano o la transmetalación de un haluro de arilo con un reactivo de Grignard, por ejemplo, bromuro de isopropilmagnesio, seguido de un trialkilborato (por ejemplo, trietilborato) en un disolvente adecuado como THF.

Adecuadamente, los ácidos arilborónicos, o sus ésteres de ácido borónico correspondientes son ácido aril-borónico o un éster de ácido aril-borónico; por ejemplo Aril-B(OH)₂, Aril-B(O-alquilo C₁₋₄)₂ o



en la que R₁, R₁₀ y R₂₀ son como se han definido para compuestos de Fórmula (I) en el presente documento; y r es un número entero que tiene un valor de 2 a 6.

Las condiciones de acoplamiento incluyen el uso de disolventes adecuados. Estos disolventes incluyen, pero sin limitación, dioxano, THF, DMF, DMSO, NMP, acetona, agua o una combinación o mezcla de los mismos. Preferentemente, el disolvente es THF/H₂O o dioxano/H₂O.

Las condiciones de acoplamiento también incluyen la presencia de una cantidad catalítica de catalizadores y estos catalizadores incluyen, pero sin limitación, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd(dppf)₂ o [1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II).

La reacción de acoplamiento puede requerir o no la presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, pero sin

limitación, NaHCO_3 , KHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KOAc o una combinación o mezcla de las mismas. Preferentemente, la base es K_2CO_3 y KOAc.

La reacción de acoplamiento puede requerir o no calentamiento. El calentamiento puede realizarse con un baño de aceite regular o irradiaciones de microondas y la temperatura puede variarse de temperatura ambiente a $>100^\circ\text{C}$, es decir temperatura de reflujo del disolvente. La reacción de acoplamiento puede requerir o no un recipiente de reacción cerrado herméticamente y la presión interna puede variarse de 0,1 MPa a 10,1 MPa.

Los intermedios de ácido o éster aril o heteroarilborónico que contienen el resto R_1 , usados en las reacciones de acoplamiento de Suzuki pueden estar o no disponibles en el mercado y pueden prepararse utilizando procedimientos correctos de la bibliografía, conocidos para aquellos con una formación adecuada. Los ejemplos de estos procedimientos incluyen, pero sin limitación, acoplamiento catalizado por paladio de un haluro de arilo y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano o la transmetalación de un haluro de arilo con un reactivo de Grignard, por ejemplo, bromuro de isopropilmagnesio seguido de un trialkilborato (por ejemplo, trietilborato) en un disolvente adecuado. Estos disolventes incluyen, pero sin limitación CH_2Cl_2 , cloroformo, CH_3CN , benceno, THF, hexano, etil éter, *tert*-butil metil éter, DMSO, DMF, tolueno, *n*-metil-pirrolidina, dioxano. La temperatura de reacción puede variarse de -78°C a $>100^\circ\text{C}$, es decir, temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, esta etapa del procedimiento de reacción puede realizarse o no en condiciones de irradiación de microondas adecuadas. Esta reacción puede requerir o no un recipiente de reacción cerrado herméticamente y la presión interna puede variarse de una atmósfera a 100 atmósferas.

Como alternativa, el acoplamiento cruzado puede realizarse usando arilo o heteroarilo organocinc, organocobre, organoestaño (por ejemplo, **D1B**), u otros reactivos organometálicos (por ejemplo, **DID**) conocidos en la técnica [véase, por ejemplo Solberg, J.; Undheim, K. Acta Chemica Scandinavia 1989, 62-68]. Se sigue desprotección adecuada si se usó un precursor protegido (por ejemplo, **D1C**, **DID**, **DIE**).

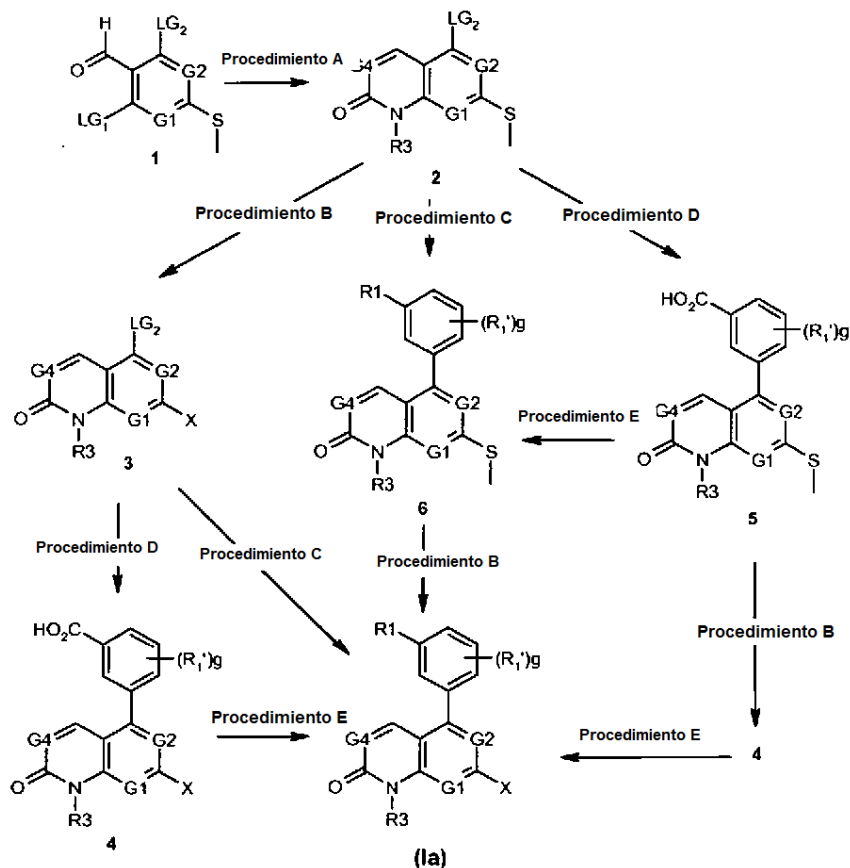
Esta reacción de acoplamiento puede realizarse utilizando arilo o heteroarilo organocinc (por ejemplo, Aril-ZnBr, $\text{R}_1\text{-ZnCl}$, Aril-Zn-Arilo), organocobre [por ejemplo, $(\text{Aril})_2\text{-CuLi}$], organoestaño (por ejemplo, $\text{Aril-Sn}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Aril-Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), u otros reactivos organometálicos para proporcionar el producto de acoplamiento cruzado. Si el arilorganocinc (por ejemplo, Aril-ZnBr, $\text{R}_1\text{-ZnCl}$, Aril-Zn-Arilo), organocobre [por ejemplo, $(\text{Aril})_2\text{-CuLi}$], organoestaño (por ejemplo, $\text{Aril-Sn}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Aril-Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), deseado u otro reactivo organometálico no está disponible en el mercado, pueden prepararse fácilmente utilizando procedimientos correctos, conocidos en la bibliografía.

Estos tipos de reacciones de acoplamiento requieren el uso de disolventes adecuados. Dichos disolventes incluyen, pero sin limitación, dioxano, THF, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, hexano, éter etílico, *tert*-butil metil éter o una combinación o mezcla de los mismos. La reacción de acoplamiento puede o no, requerir la presencia de una cantidad catalítica de un catalizador. Dichos catalizadores incluyen, pero sin limitación, tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0), PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})_2$.

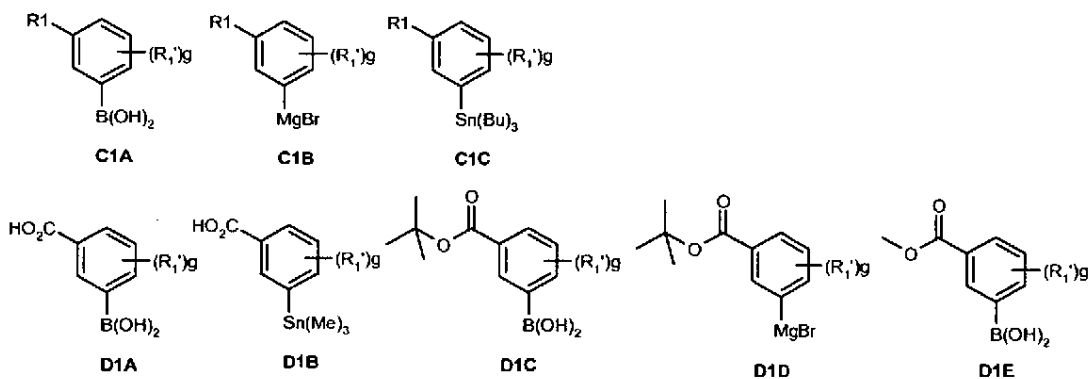
La temperatura de reacción puede variar de -78°C a $>100^\circ\text{C}$, es decir, temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, esta etapa del procedimiento de reacción puede realizarse en condiciones de irradiación de microondas adecuadas, si se necesita. Esta reacción puede o no requerir un recipiente de reacción cerrado herméticamente y la presión interna puede variar de una atmósfera a 100 atmósferas.

El **Procedimiento E** es para la transformación del precursor adecuado (por ejemplo, grupo ácido $-\text{COOH}$ en **4**, **5**, **9**, **11**, **15**, **16**, **17** o **18**) en el sustituyente final R_1 . Este tipo de transformaciones puede conseguirse utilizando estrategias bien establecidas en la técnica. La transformación puede hacerse en una etapa (tal como acoplamiento con aminas $\text{HN}(\text{R}_{10})\text{R}_b$ en condiciones de acoplamiento convencionales, por ejemplo EDC/HOBT/ Et_3N en CH_3CN ; acoplamiento con alcohol, HOR_b en condiciones de acoplamiento convencionales, por ejemplo DCC, DMAP en DCM para formar ésteres o reducción en alcohol) o en más de una etapa (por ejemplo, reordenamiento de Curtius para formar isocianatos, seguido de formación de urea con aminas o formación de cloruro de ácido, seguido de la adición de una amina, $\text{HN}(\text{R}_{10})\text{R}_b$ o un alcohol, HOR_b más una base no nucleófila, por ejemplo DIPEA, en un disolvente aprótico como DCM. Esta conversión puede requerir una etapa de desprotección para instalar el precursor en primer lugar (por ejemplo, hidrólisis de $-\text{CO}_2\text{Me}$ con $\text{LiOH}/\text{THF}/\text{agua}$ para preparar $-\text{COOH}$).

Esquema 1



Ejemplos de Reactivos para procedimientos Cy D

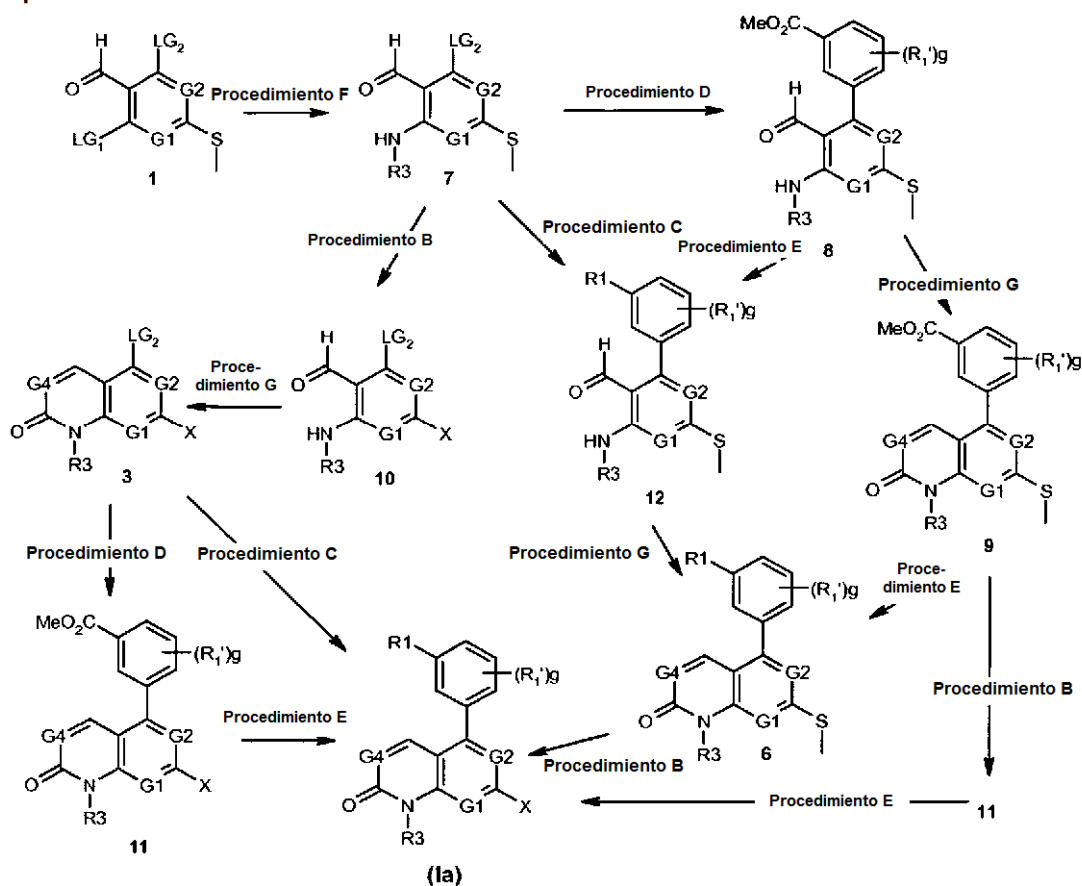


La preparación de compuestos con la Fórmula (la) también puede conseguirse a través del compuesto 7, que a su vez puede construirse a partir de aldehído 1, como se muestra en el **Esquema 2**. Pueden utilizarse procedimientos adecuados de los **Procedimientos A-E** para formar las conversiones adecuadas en el **Esquema 2**.

El **Procedimiento F** es para el desplazamiento selectivo del aldehído adecuado 1 con una amina ($\text{R}_3\text{-NH}_2$). Este tipo de desplazamiento puede conseguirse usando trietilamina y la amina deseada R_3NH_2 en cloroformo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción fue muy eficaz para una variedad de alquilaminas (rendimiento del 78-95%). Para aril o heteroarilaminas, pueden ser necesarias temperaturas elevadas (reflujo o irradiaciones de microondas), tiempos de reacción más largos (durante una noche o 24 horas) y la presencia de NaH (o Na) para que se complete la reacción. Podría omitirse el uso de una base cuando se usen 3 o más equivalentes de la amina deseada. Otras bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, piridina, diisopropilamina o pirrolidina, que pueden también usarse en un disolvente orgánico adecuado, incluyendo, pero sin limitación, THF, éter dietílico, DCM, DMF, DMSO, tolueno o dioxano.

El **Procedimiento G** es para la ciclación de **8** en **9**. Puede conseguirse mezclando el compuesto **8** con un agente de formación de olefina (por ejemplo, reactivos de Wittig) o agente de formación de amida (por ejemplo, ácido, cloruro de ácido, éster) o un agente con ambas reactividades potenciales, tal como bis(2,2,2-trifluoroetil)-(metoxycarbonilmetil)-fosfonato, bis(2,2,2-trifluoroetil)-(etoxycarbonilmetil)fosfonato, bis(2,2,2-trifluoroetil)-(isopropoxycarbonilmetil)fosfonato, éster metílico del ácido(dietoxi-fosforil)-acético, éster metílico del ácido(diisopropoxi-fosforil)-acético, éster metílico del ácido(difeniloxi-fosforil)-acético, éster etílico del ácido(dietoxi-fosforil)-acético, éster etílico del ácido(diisopropoxi-fosforil)-acético, (éster etílico del ácido difeniloxi-fosforil)-acético, ácido acético, ácido tioacético, ácido acético anhídrido, ácido de Meldrum o cloruro de acetilo. Pueden ser necesarias temperaturas elevadas (reflujo o irradiaciones de microondas), tiempos de reacción más largos (durante una noche o 24 horas) y la presencia de trietilamina, diisopropiletilamina, NaOAc o NaH (o Na) para que se complete la reacción. El disolvente de reacción puede ser DCM, THF, tolueno, DMSO o DMF. Durante la ciclación, el grupo protegido (-CO₂Me en **8**) puede o no hidrolizarse. Pueden utilizarse ambos productos para beneficio de los estudios de relación entre estructura y actividad (SAR). Si fuera necesario, la hidrólisis puede conseguirse mezclando con LiOH en THF/agua. Un grupo protector diferente en esta posición (por ejemplo, *tert*-butilo) puede requerir un procedimiento de desprotección diferente (por ejemplo, tratamiento con TFA).

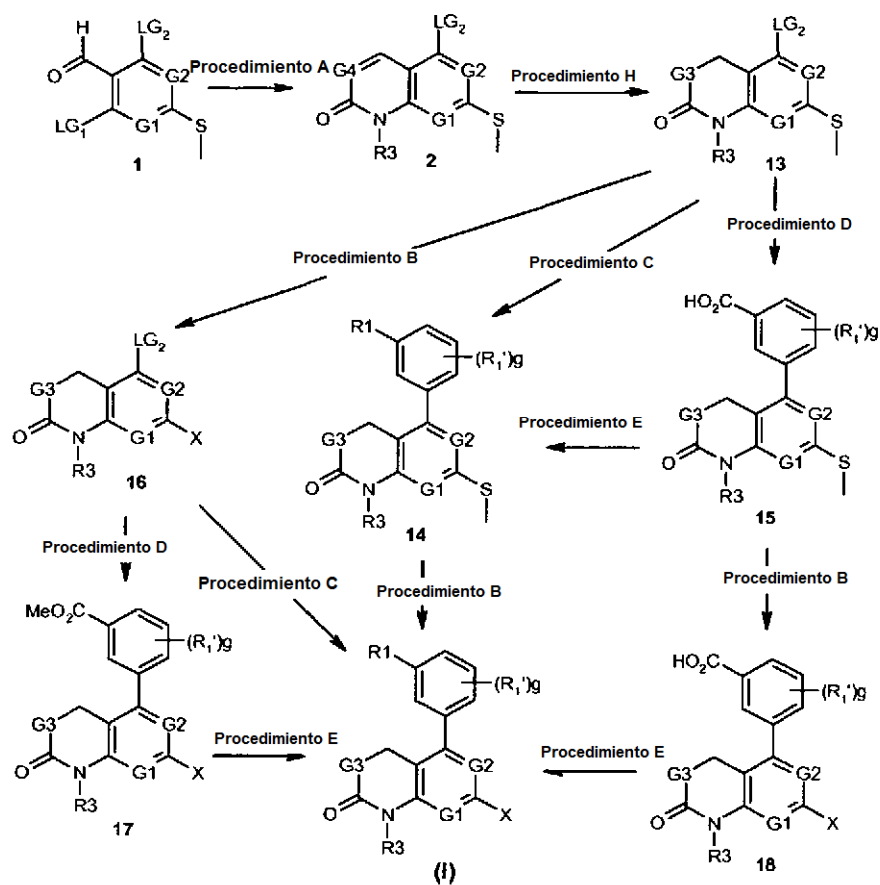
Esquema 2



La preparación de compuestos con la Fórmula (I) puede conseguirse a través del compuesto **14**, que a su vez puede construirse a partir de aldehído **1** como se muestra en el **Esquema 3**. Pueden utilizarse procedimientos adecuados a partir de los **Procedimientos A-G** para formar las conversiones adecuadas en el **Esquema 3**.

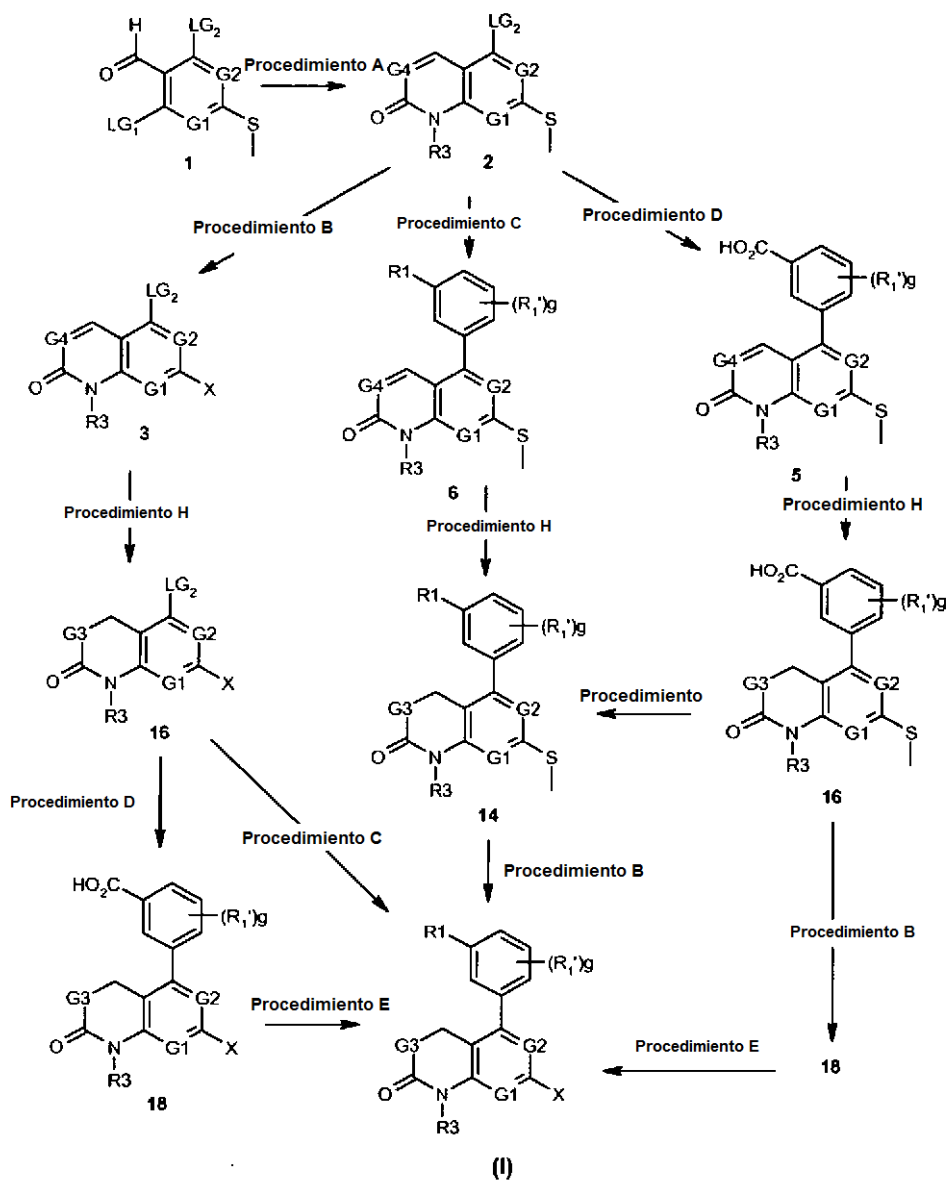
El **Procedimiento H** es para la reducción de un doble enlace que está conectado directamente a un grupo carbonilo [-C(=O)-]. Este tipo de conversiones puede conseguirse utilizando procedimientos adecuados bien documentados en la bibliografía para la reducción 1,4 de un sistema de enona [por ejemplo, -CH=CH-C(=O)-]. Estos procedimientos incluyen, pero sin limitación, Li/NH₃, H₂ (catalizador Rh-Al₂O₃), NaBH₄/COCl₂·6H₂O, NaBH₃CN/ZnCl₂, LiHCu(n-Bu) o Et₃SiH.

Esquema 3



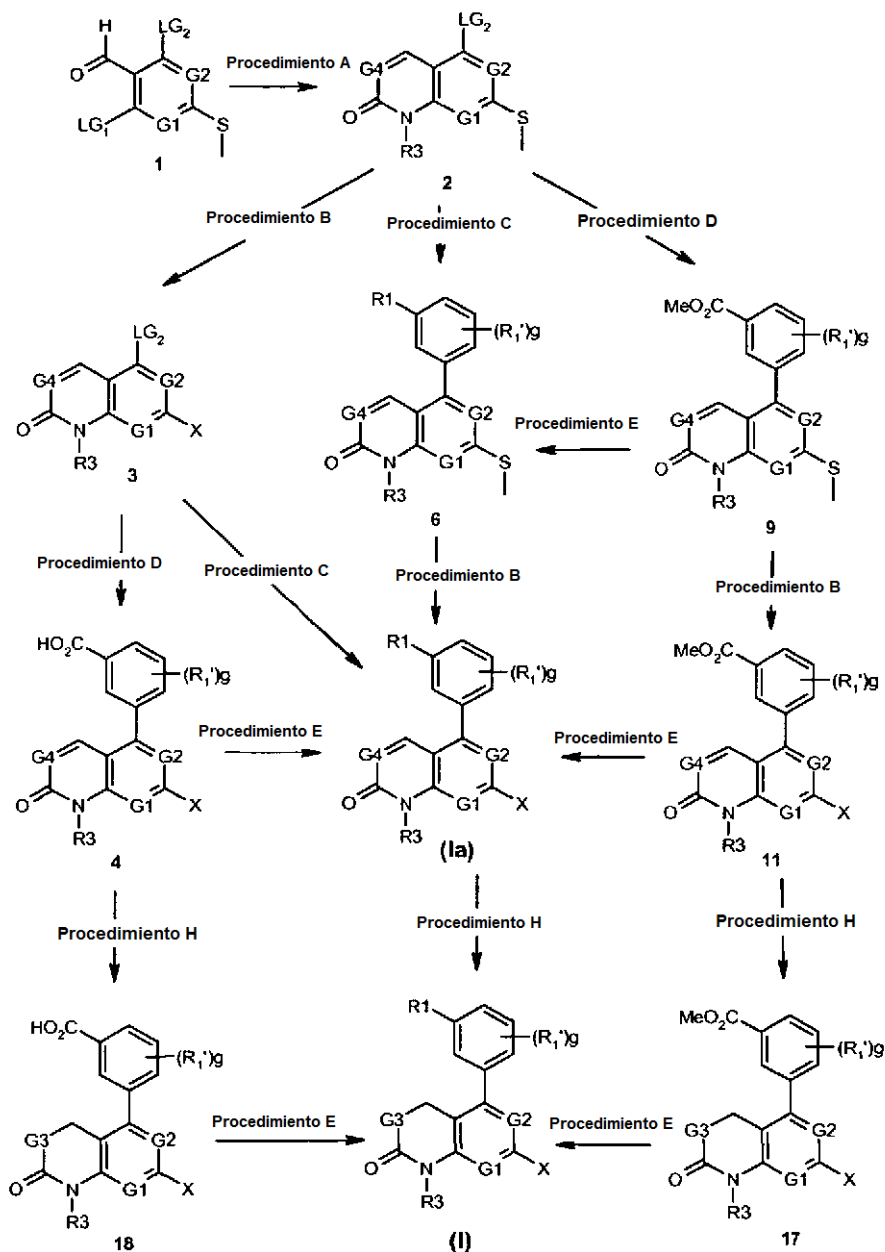
La preparación de compuestos con la Fórmula (I) también puede conseguirse a través del compuesto 2, que a su vez puede construirse a partir de aldehído 1 como se muestra en el **Esquema 4**. Pueden utilizarse procedimientos adecuados a partir de los **Procedimientos A-H** para formar las conversiones adecuadas en el **Esquema 4**.

Esquema 4



La preparación de compuestos con la Fórmula (I) también puede conseguirse a través del compuesto 2, que a su vez puede construirse a partir de aldehído 1 como se muestra en el **Esquema 5**. Pueden utilizarse procedimientos adecuados a partir de los **Procedimientos A-H** para formar las conversiones adecuadas en el **Esquema 5**.

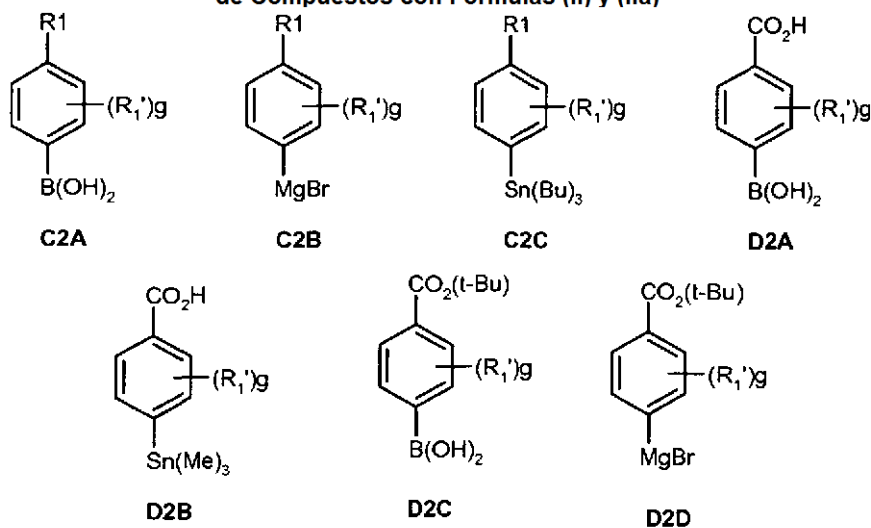
Esquema 5



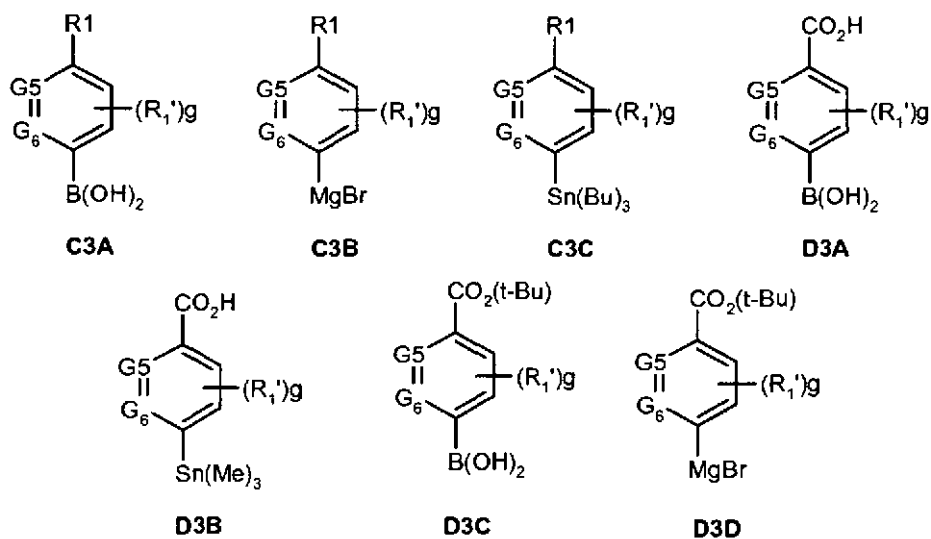
Los compuestos de Fórmula (II) y (IIa), (III) y (IIIa), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VI) y (VIa-VII) pueden obtenerse aplicando los procedimientos sintéticos descritos anteriormente en los **Esquemas 1 a 5**, excepto porque debe utilizarse los reactivos adecuados en los **Procedimientos C y D**. Los ejemplos de estos reactivos incluyen, pero sin limitación, los que se muestran en el **Esquema 6**. Los reactivos adecuados en los **Procedimientos C y D** para la preparación de compuestos con la Fórmula (VIb-VII) requieren la presencia de G5-8 en una posición adecuada.

Esquema 6

**Ejemplos de Reactivos en los Procedimientos C y D para la
Preparación
de Compuestos con Fórmulas (II) y (IIa)**

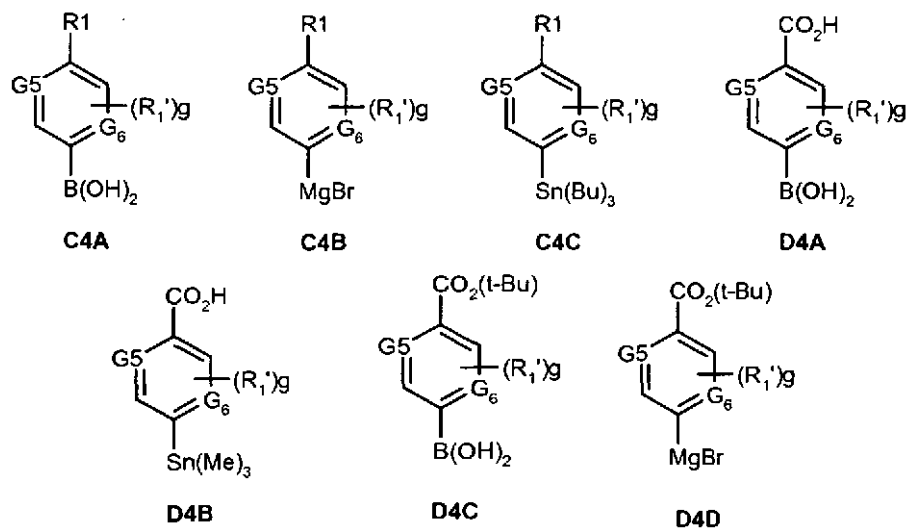


**Ejemplos de Reactivos en los Procedimientos C y D para la Preparación
de Compuestos con Fórmulas (III) y (IIIa)**

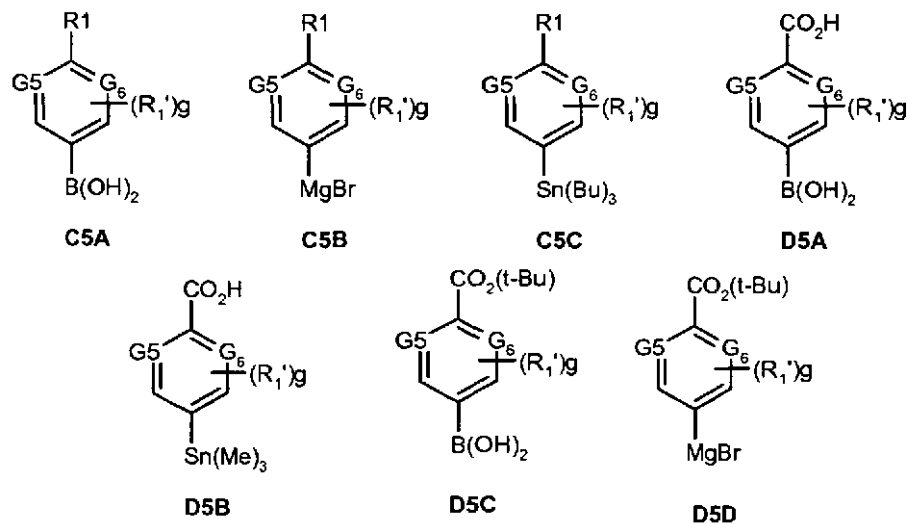


Esquema 6 continuación

Ejemplos de Reactivos en los Procedimientos C y D para la Preparación de Compuestos con Fórmulas (IV) y (IVa)

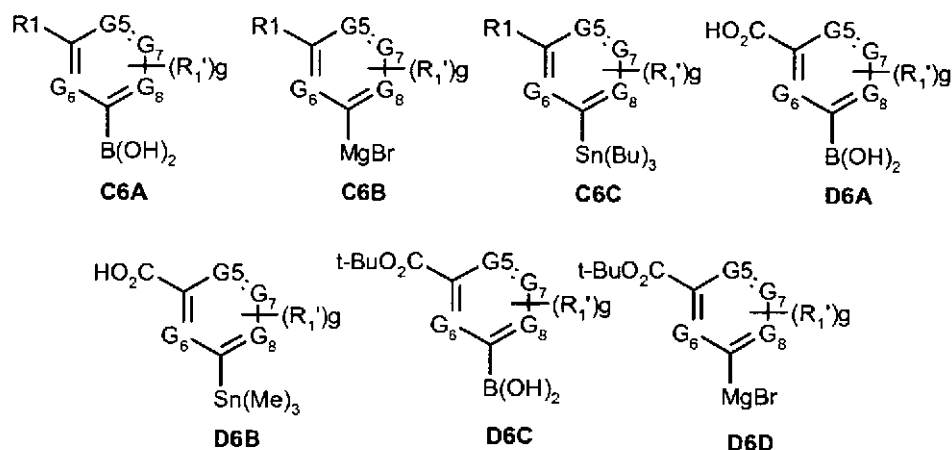


Ejemplos de Reactivos en los Procedimientos C y D para la Preparación de Compuestos con Fórmulas (V) y (Va)



Esquema 6 continuación

Ejemplos de Reactivos en los Procedimientos C y D para la Preparación de Compuestos con Fórmulas (VI) y (VIa)



El material de partida **1-Esquema 7** puede obtenerse a partir de la 4,6-dihidroxi-2-metil- mercaptopirimidina disponible en el mercado por procedimientos bibliográficos conocidos, tales como los que se indican en Santilli y col., J. Heterocicl. Chem. (1971), 445-53, en los que se usan POCl_3 y DMF.

- 5 El intermedio **2-Esquema 7** se produjo por dos rutas diferentes. En la primera ruta, el acoplamiento de dicloroaldehído **1-Esquema 7** con arilaminas, en presencia de NaH en DMSO (Santilli y col., J. Heterocicl. Chem. (1971), 445-53) proporcionó el compuesto deseado **2-Esquema 7** junto con la imina **13-Esquema 7**. La imina se convirtió en el aldehído **2-Esquema 7** por tratamiento con HCl acuoso en THF. La Conversión de **1-Esquema 7** en **2-Esquema 7** también puede conseguirse usando trietilamina y la amina deseada en cloroformo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción fue muy eficaz para una variedad de alquilaminas (rendimiento del 78-95%). Para arilaminas, fueron necesarias temperaturas elevadas (reflujo) y un tiempo de reacción más largo (24 horas) para que se completara la reacción. Podría omitirse el uso de una base cuando se usen 3 o más equivalentes de amina. Otras bases adecuadas, incluyen, pero sin limitación, piridina, diisopropiletilamina o pirrolidina, que pueden también usarse en un disolvente orgánico adecuado, incluyendo, pero sin limitación THF, éter dietílico o dioxano.

En la segunda ruta, el nitrilo **9-Esquema 7** se preparó en tres etapas a partir del aldehído **1-Esquema 7** (Santilli y col., J. Heterocicl. Chem. (1971), 445-53). El acoplamiento de dicloronitrilo **9-Esquema 7** con arilaminas en presencia de NaH en DMSO proporcionó el compuesto deseado **10-Esquema 7**. Otras bases adecuadas, tales como piridina, diisopropiletilamina o sodio también pueden usarse en un disolvente orgánico apropiado, tal como THF, DMF o dioxano. La producción y el uso del nitrilo **9-Esquema-1** también puede encontrarse en el documento PCT/US01/06688, presentado el 2 de marzo de 2001 cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

El nitrilo **10-Esquema 7** se redujo fácilmente con DIBAL en diclorometano a temperatura ambiente (Boschelliat y col., J. Med. Chem. (1998), 4365-4377) para proporcionar **2-Esquema 7** deseado junto con la imina sin sustituir **13-Esquema 7** (R=H). La última sin sustituir se hidrolizó *in situ* para dar **2-Esquema 7** con HCl. Otros agentes de reducción, tales como hidruro de litio y aluminio, Ni Raney o SnCl_2 , pueden utilizarse en un disolvente orgánico apropiado, tal como THF, éter dietílico o dioxano para realizar la conversión de **10-Esquema 7** en **2-Esquema 7**.

El aldehído **2-Esquema 7** se acopló a ácidos arilborónicos en condiciones de acoplamiento de Suzuki, usando un catalizador de paladio, tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0), para proporcionar de buenos a excelentes rendimientos de **3-Esquema 7**. Como alternativa, la reacción de acoplamiento de bi-arilo de **2-Esquema 7** puede realizarse usando arilo o heteroarilo organocinc, organocobre, organotestaño u otros reactivos organometálicos conocidos, para proporcionar productos de acoplamiento cruzado de bi-arilo, tales como **3-Esquema 7** [véase, por ejemplo Solberg, J.; Undheim, K. Acta Chemica Scandinavia 1989, 62-68]. El desplazamiento del cloro en **2-Esquema 7** también puede conseguirse con nucleófilos de nitrógeno [para aminaciones relacionadas, véase patente de Estados Unidos 3.631.045 y 3.910.913], nucleófilos de azufre, [véase Tumkevicius, S. Liebigs Ann. 1995, 1703-1705], nucleófilos de oxígeno o nucleófilos de alquilo.

Después, **3-Esquema 7** se convirtió en piridopirimidinona **5-Esquema 7** por uno de los tres procedimientos. El

primer procedimiento usó la reacción de Wittig, como la modificada por Homer-Emmons, convirtiendo **3-Esquema 7** en **4-Esquema 7**. En esta reacción, el aldehído **3-Esquema 7** se trató con un haluro de fósforo adecuado, tal como fosfonoacetato de trietilo o dietilfosfonoacetato de metilo, para dar el intermedio de olefina **4-Esquema 7**. La reacción se realizó a reflujo, en una base adecuada, tal como hidruro sódico, metóxido sódico o hidróxido sódico, y en un disolvente orgánico adecuado, tal como éter dietílico, dioxano o etanol. La conversión de **3-Esquema 7** en **4-Esquema 7** también puede realizarse usando la reacción de olefinación de Peterson o una reacción de olefinación basada en aldol que utiliza anhídrido acético, ácido malónico y sus monoalquil ésteres o acetato de etilo.

El calentamiento de **4-Esquema 7** en tolueno a 220 °C, en un tubo cerrado herméticamente (Matyus y col. Heterocycles (1985), 2057-64), seguido de retirada del disolvente, proporcionó el producto deseado **5-Esquema 7**. Esta reacción puede desarrollarse en presencia de una base adecuada, tal como DBU o diisopropiletilamina, piridina, bi(trimetilsilil)amida de litio o LDA, y en un disolvente orgánico apropiado, tal como un hidrocarburo orgánico, cresol, dioxano, DMF, piridina o xileno.

El segundo procedimiento usó una reacción de Horner-Emmons con modificación de Still (Still y col., Tetrahedron Lett. (1983), 4405-8; Jacobsen y col., Tetrahedron (1994), 4323-34) para producir una mezcla del producto deseado **5-Esquema 7** e isómero trans **4-Esquema 7**. El isómero trans **4-Esquema 7** se aisló y se convirtió en el producto deseado **5-Esquema 7** calentando a 220 °C en tolueno, en un tubo cerrado herméticamente como se ha descrito anteriormente.

Un tercer procedimiento implicó acetilación de **3-Esquema 7**, seguido de condensación de aldol intramolecular, promovida por un agente de acetilación (tal como anhídrido acético, cloruro de acetilo o un ceteno) y una base adecuada (tal como piridina, diisopropiletilamina o pirrolidina), para generar **5-Esquema 7** con muy buen rendimiento. El tercer procedimiento es óptimo cuando R₃ es un arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo. Cuando R₃ es un sustituyente arilalquilo o heteroarilalquilo, no está claro que la reacción forme el intermedio clave de Fórmula (VII), como se muestra más adelante (**3a-Esquema 8**), que puede aislarse opcionalmente, como se muestra en el Esquema 8 más adelante. Preferentemente, los compuestos de Fórmula (VII) no se aíslan, sino que se hacen reaccionar adicionalmente con una base o con calor para ciclar en **5-Esquema-7**. El primer y segundo procedimientos deben utilizarse para todos los otros restos R₃.

La oxidación del sulfuro **5-Esquema 7** en la sulfona **6-Esquema 7** se realizó usando ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) con alto rendimiento y pureza. Los procedimientos de oxidación adecuados para su uso en el presente documento incluyen el uso de uno o dos equivalentes de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) u Oxone® para proporcionar tanto los sulfóxidos como las sulfonas. La oxidación de los sulfuros en sulfóxidos o sulfonas también puede realizarse con OsO₄ y N-óxido de amina terciaria catalítico, peróxido de hidrógeno, otros perácidos, oxígeno, ozono, peróxidos orgánicos, permanganato potásico y de cinc, persulfato potásico e hipoclorito sódico.

Los desplazamientos de las sulfonas **6-Esquema 7** e los productos finales **7-Esquema-7** se realizaron normalmente con un exceso de amina en N-metilpirrolidina (Barvian y col., J. Med. Chem. (2000), 4606-4616). Una amplia variedad de aminas primarias experimentaron esta reacción con rendimientos excelentes. En algunos casos (en desplazamiento de O o formación de sulfonamida), un anión del nucleófilo se preparó con una base (normalmente hidruro sódico) en dimetilformamida y después se añadió a la sulfona. Normalmente, los rendimientos para estar reacciones fueron inferiores. De forma análoga, se ha desvelado en la bibliografía que sulfonas y sulfóxidos relacionados de los compuestos en el presente documento, en los que X es SO₂-alquilo, se desplazan con una gran diversidad de nucleófilos. Por tanto, los análogos de los compuestos en el presente documento, en los que X es una alquil sulfona o sulfóxido pueden desplazarse con alquilaminas primarias y secundarias con o sin catálisis de base adicional, preferentemente en un disolvente aprótico polar, tal como, pero sin limitación, N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), y a diversas temperaturas dependiendo de la nucleofilicidad de la amina. Por ejemplo, el desplazamiento de la sulfona de análogos de compuestos de Fórmula (I) con etanolamina, en NMP, sucedió en 30 min a 65 °C, mientras una amina más impedida, tal como tris(hidroximetil)-aminometano puede requerir temperaturas elevadas y tiempos de reacción prolongados (80 °C durante un tiempo de reacción de 24 horas). La sulfona también puede desplazarse con una amina primaria o secundaria con una base no nucleófila adicional (por ejemplo, DIPEA) en disolventes apróticos como DCM, CH₃CN, NMP y a diversas temperaturas dependiendo de la nucleofilicidad de la amina.

La sulfona también puede desplazarse con una arilamina sustituida, o heteroarilamina, a temperaturas elevadas, requiriendo algunas veces formación del anión aril o heteroarilamina con hidruro sódico, u otra base adecuada, en DMSO. Además, los análogos de sulfóxido de compuestos de Fórmula (I) pueden desplazarse fácilmente con sales de aluminio de aril o heteroarilaminas como se ha descrito previamente en la bibliografía de patente (documento WO 99/32121). De forma análoga, pueden desplazarse análogos de sulfona y sulfóxido de Fórmula (I) y (Ia) con aril o heteroaril o alquil tioles o alquil o aril o heteroaril alcoholes. Por ejemplo, análogos de (I) que contienen sulfonas como los sustituyentes X pueden desplazarse con alcóxido sódico en el alcohol, o como alternativa, pueden generarse nucleófilos reactivos de alcóxido o fenóxido a partir del alcohol o fenol con una base adecuada, tal como sodio, NaH o bistrimetilsililamida sódica, en un disolvente aprótico polar, tal como DMSO, o desarrollarse en forma de una reacción pura. De forma análoga, pueden desplazarse sulfonas relacionadas con la Fórmula (I) y (Ia), por ejemplo, con nucleófilos de carbono, tales como reactivos de Grignard de arilo o alquilo, u organometálicos relacionados, tales como organo litio, cinc, estaño o boro. Estas reacciones pueden, en algunos casos, requerir

catálisis con metal de transición tal como con catalizadores de Pd o Ni. El desplazamiento de 2-pirimidinsulfonas relacionadas con cianuro, aniones malonato, enolatos no activados o nucleófilos de C heterocíclicos, tales como anión de 1-metilimidazol, por la generación del anión con NaH u otra base adecuada en THF, también tiene precedentes (véase, por ejemplo, Chem Pharm Bull. 1987, 4972-4976,). Por ejemplo, pueden desplazarse análogos de compuestos de Fórmula (I) y (Ia), en las que X es una alquilsulfona, con el anión de 1-metilimidazol, generado por tratamiento de 1-metilimidazol con n-, en un disolvente, tal como THF, a temperaturas de aproximadamente -70 °, para proporcionar el producto C-alquilado sustituido en el imidazol C-2.

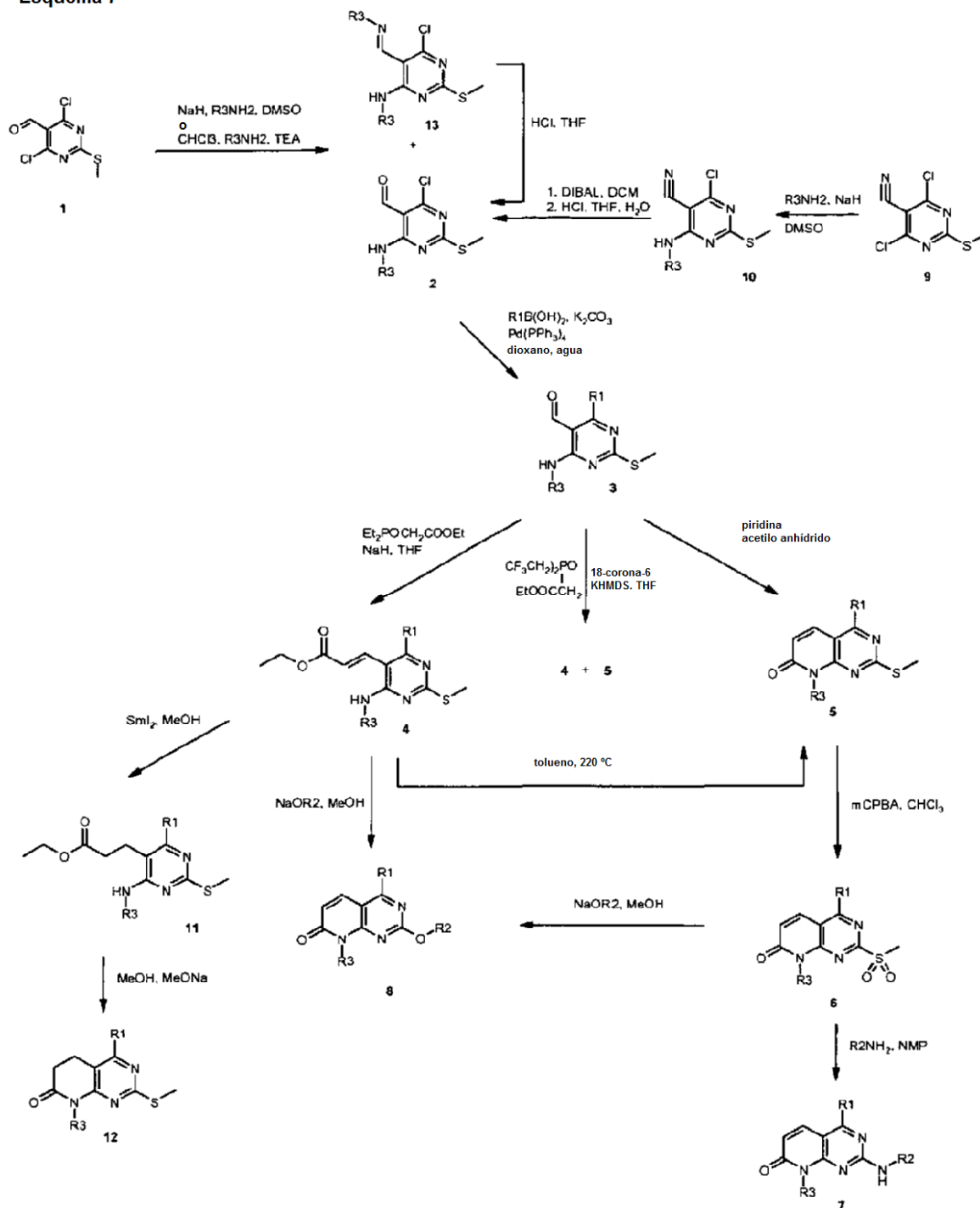
Para los propósitos en el presente documento, los compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (II) y (IIa), en las que X es R₂ o NHS(O)_mR₂, pueden obtenerse a partir de compuestos de **6-Esquema 7** por desplazamiento de la sulfona usando la funcionalidad de "X" adecuada, como se define en la Fórmula (I) y (Ia). Para obtener compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (II) y (IIa), en las que X es S(O)_mR₂ y R₂ es distinto de metilo, desplazamiento de la sulfona en el compuesto correspondiente **6-Esquema 7** con tiol (R₂SH) y después seguido de oxidación, si se desea, con un agente de oxidación adecuado, tal como MCPBA o KMnO₄. Los procedimientos de oxidación adecuados para su uso en el presente documento incluyen el uso de un oxidante, tal como uno o dos equivalentes de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico u Oxone® para proporcionar tanto los sulfóxidos como las sulfonas. La oxidación de los sulfuros en sulfonas también puede realizarse con OsO₄ y N-óxido de amina terciaria catalítico. Otros procedimientos para oxidación de sulfuro incluyen el uso de peróxido de hidrógeno, otros perácidos, oxígeno, ozono, peróxidos orgánicos, permanganato potásico y de cinc, persulfato potásico e hipoclorito sódico.

8-Esquema 7 también puede prepararse calentando el éster *trans* **4-Esquema 7** en alcohol, en presencia del alcóxido sódico correspondiente. El rendimiento de esta reacción fue muy alto para alcoholes primarios, pero se requirieron tiempos de reacción más largos para alcoholes secundarios. Pueden prepararse fácilmente alcóxidos de sodio a partir del alcohol correspondiente y una base, tal como sodio o hidruro sódico.

La reducción de éster *trans* **4-Esquema 7** con SmI₂ da el análogo reducido **11-Esquema 7**. Esta reducción también puede hacerse en presencia de otros agentes de reducción, tales como gas de hidrógeno, litio en amoníaco líquido, magnesio o borohidruro sódico, en el disolvente orgánico adecuado, tal como THF, etanol o éter dietílico.

La ciclación del éster **11-Esquema 7** puede hacerse utilizando metóxido sódico en metanol para dar el análogo reducido **12-Esquema 7**. Otras bases orgánicas, tales como sodio, etóxido sódico o TEA puede usarse en un disolvente orgánico apropiado, tal como metanol, etanol o dioxano. El producto **12-Esquema 7** también puede obtenerse calentando el éster **11-Esquema 7** a 150 °C, en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, xileno o isopropanol.

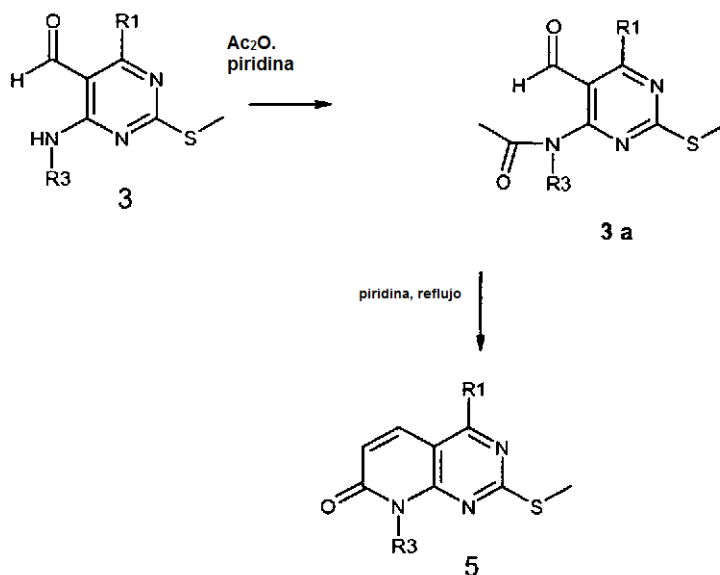
Esquema 7



Pueden encontrarse procedimientos adicionales para producir intermedios similares a los del presente documento, que el experto en la materia puede encontrar en el documento WO 99/41253, ahora Patente de Estados Unidos 6.200.977; documento US 6.153.619; documento US 6.268.310; documento US 5.468.751; documento US 5.474.996; y documento EP 1 040 831.

Una ilustración para una preparación alternativa de compuestos de Fórmula (VII) se muestra en el Esquema 8 dado a continuación.

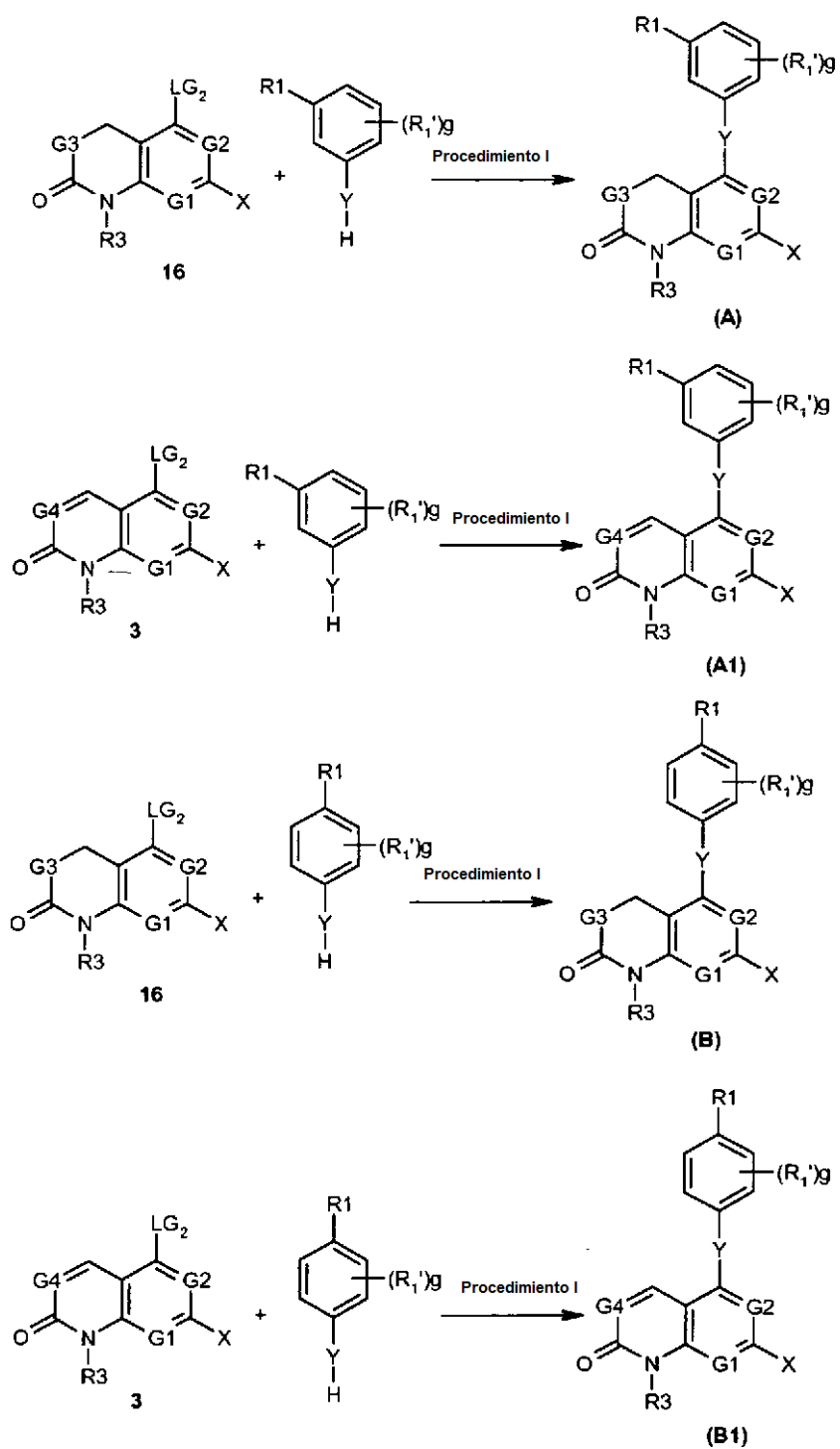
Esquema 8



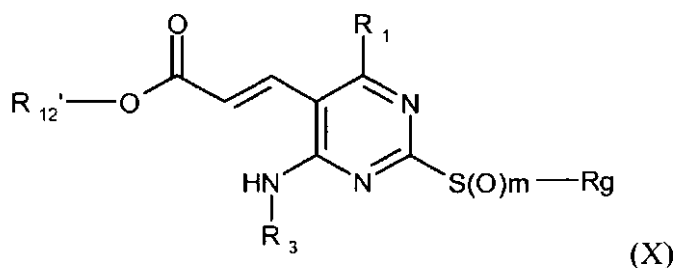
La preparación de compuestos con la Fórmula (A), (A1), (B) o (B1) puede conseguirse a partir de los intermedios adecuados del **Esquema 1** al **Esquema 5**, usando procedimientos sintéticos correctos, conocidos por los científicos con una formación adecuada, en la bibliografía. Un ejemplo de estos tipos de preparaciones se evidencia, pero sin limitación, en el **Esquema 9**. La preparación puede conseguirse haciendo reaccionar el compuesto **16** (para A o B) o **3** (para A1 o B1) con otro reactivo, con estructuras adecuadas, como se muestra en el **Esquema 9** empleando el Procedimiento I.

El **Procedimiento I** es para la sustitución de -LG₂ con un compuesto adecuado que contiene la unidad estructural de -Y-H. Esto puede conseguirse calentando las mezclas de reacción en disolventes adecuados. El procedimiento de calentamiento puede seleccionarse entre un baño de aceite normal o irradiaciones de microondas. Los disolventes pueden ser CH₂Cl₂, DMSO, DMF, tolueno, benceno, CH₃CN o NMP. La reacción puede requerir o no la presencia de bases. Un ejemplo puede seleccionarse entre, pero sin limitación, trietilamina, diisopropiletilamina, NaH, n-BuLi, *tert*-BuLi, *tert*-BuOK, Li₂CO₃, Cs₂CO₃ y piridina. Esta transformación también puede requerir la presencia de una cantidad catalítica de catalizadores que contengan metales de transición (por ejemplo, Pd, Cu, Ni o W). Estos catalizadores incluyen, pero sin limitación, Pd/C, Pd(PPh₃)₄ y PdCl₂. También pueden prepararse compuestos que tienen Y=S(O)_m o S(O)_mC(R_y)(R_z) mediante la oxidación de sus compuestos correspondientes con Y=S o SC(R_y)(R_z). Los procedimientos de oxidación adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación mCPBA, Oxona, OsO₄, H₂O₂, permanganato potásico y de cinc.

Esquema 9



Se desvelan los nuevos intermedios de la fórmula (X)



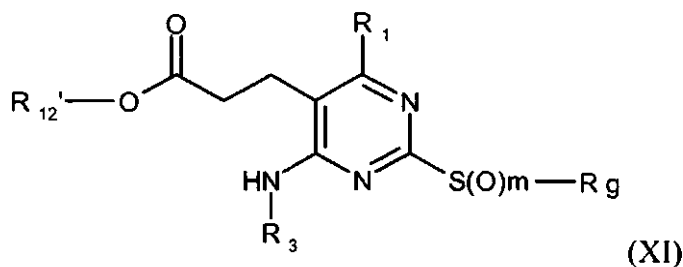
en la que

- 5 R_1 es un anillo arilo sustituido como se define en compuestos de Fórmula (I) y (II) inclusive;
 R_3 es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-10} , estando dichos restos opcionalmente sustituidos;
 R_{12}' es un alquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo o arilalquilo;
 10 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y
 R_g es un alquilo C_{1-4} .

Preferentemente, R_g es un alquilo C_{1-4} , y más preferentemente metilo.

Preferentemente, m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2. Más preferentemente m es 0 o 2.

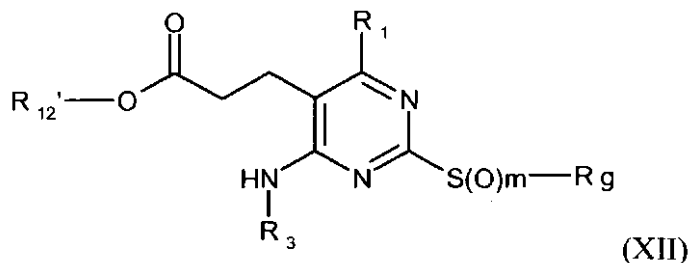
Se desvelan los nuevos intermedios de la fórmula (XI)



15 en la que

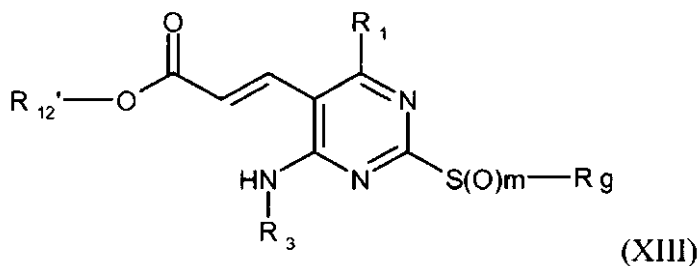
R_3 , R_{12}' , m y R_g son como se han definido para la Fórmula (VII) anterior; y
 R_1 es un anillo sustituido como se define en los compuestos de Fórmula (III).

Se desvelan los nuevos intermedios de la fórmula (XII)



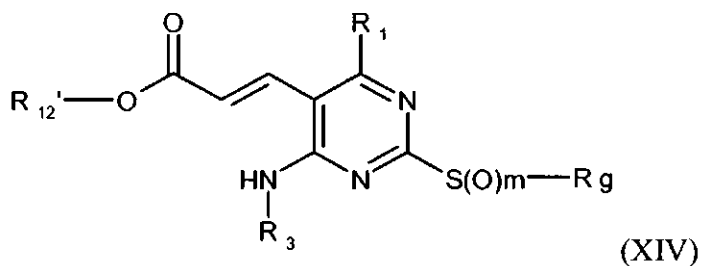
- 20 R_3 , R_{12}' , m y R_g son como se han definido para la Fórmula (VII) anterior; y
 R_1 es un anillo sustituido como se define en compuestos de Fórmula (IV).

Se desvelan nuevos intermedios de la fórmula (XIII)



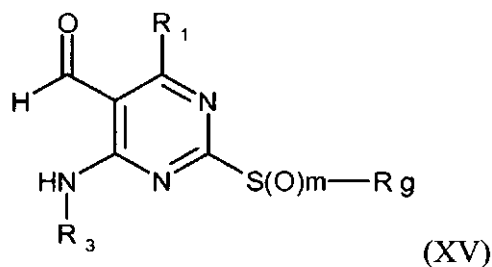
en la que R_3 , $R_{12'}$, m y R_g son como se han definido para la Fórmula (VII) anterior; y R_1 es un anillo sustituido como se define en compuestos de Fórmula (V).

5 Se desvelan los nuevos intermedios de la fórmula (XIV)



en la que R_3 , $R_{12'}$, m y R_g son como se han definido para la Fórmula (VII) anterior; y R_1 es un anillo sustituido como se define en compuestos de Fórmula (VI).

Se desvelan los nuevos intermedios de la fórmula



10

en la que

R_1 es un anillo fenilo sustituido como se ha definido en la Fórmula (I) o (II);
 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-10} , estando dichos restos opcionalmente sustituidos; con la condición de que cuando R_3 sea hidrógeno, entonces R_1 sea distinto de cloro;
 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y
 R_g es un alquilo C_{1-4} .

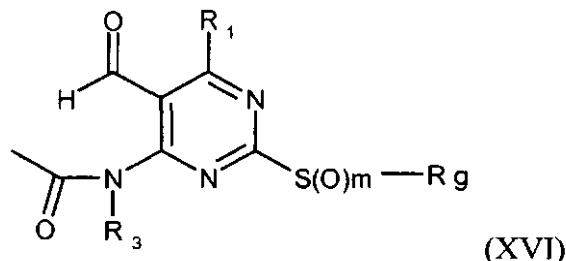
15

En una realización, R_3 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} o arilo.

20

En otra realización, los sustituyentes opcionales de R_3 están seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilo halosustituido.

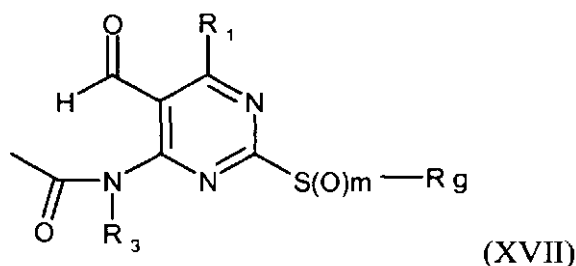
Se desvelan los nuevos intermedios de Fórmula (XVI)



en la que

5 R_1 es como se ha definido anteriormente para compuestos de Fórmula (I) y (II), y R_3 , R_g y m es un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, como se ha definido para compuestos de Fórmula (VII).

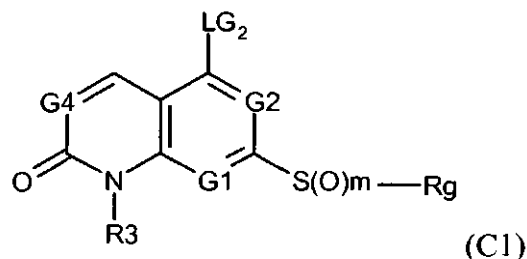
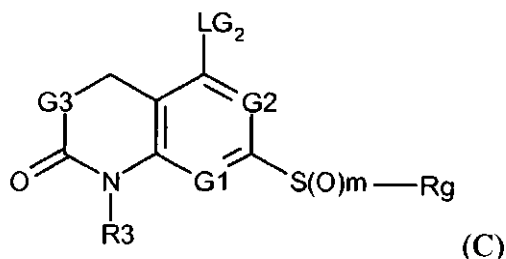
Se desvelan los nuevos intermedios de Fórmula (XVII)



en la que

10 R_1 se ha definido anteriormente para compuestos de Fórmula (III) a (VI), y R_3 , R_g y m es un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, como se ha definido para compuestos de Fórmula (VII).

Se desvelan compuestos de Fórmula (C) y (C1):



en las que,

G_1 , G_2 , G_3 y G_4 son como se han descrito para la Fórmula (I) y (Ia) en el presente documento;

15 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;

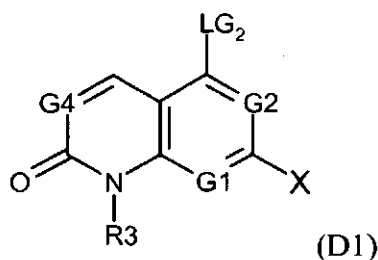
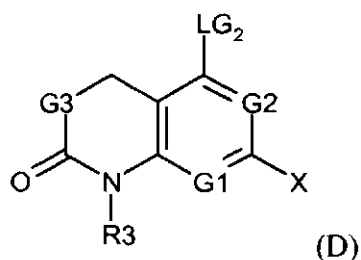
R_g es un alquilo C_{1-10} ;

LG_2 es cloro, bromo, yodo o $O-S(O)_2CF_3$;

20 R_3 es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto heterociclilalquilo C_{1-10} , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido, y es como se ha definido para compuestos de Fórmula (I) y (Ia) en el presente documento.

En una realización, R_g es metilo. En otra realización, m es 0 o 1.

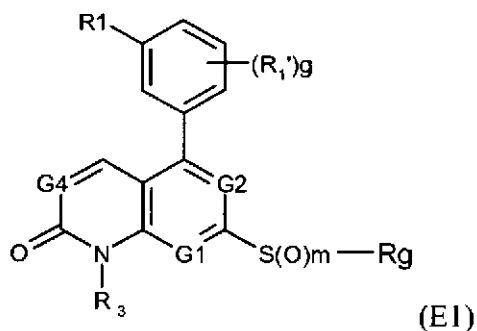
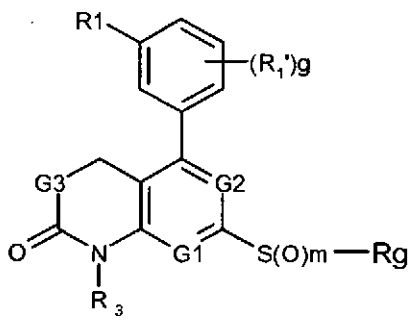
Se desvelan compuestos de Fórmula (D) y (D1) representados por la estructura:



en la que,

- 5 G1, G2, G3, G4 y X son como se han definido para compuestos de Fórmula (I) y (Ia) en el presente documento;
 LG₂ es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;
 R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido (y son como se han definido para compuestos de Fórmula (I) y (Ia) en el presente documento).

- 10 Se desvelan compuestos de Fórmula (E) y (E1) representados por la estructura:

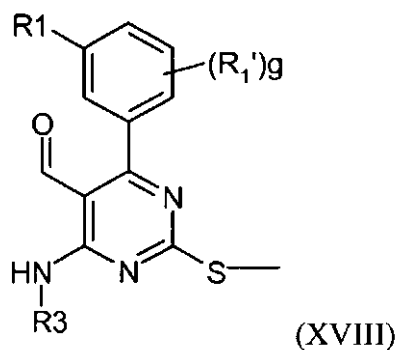


en la que,

- 15 G1, G2, G3, G4, R₁ y (R₁)_g son como se han descrito para compuestos de Fórmula (I) y (Ia) en el presente documento;
 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
 Rg es un alquilo C₁₋₁₀;
 LG₂ es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;
 R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto heterociclicilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido (como se ha definido para compuestos de Fórmula (I) y (Ia) en el presente documento).

- 25 También se reconoce que un conjunto similar de Fórmulas (F) y (F1) se contemplan cuando el resto R₁ está sustituido en la posición 3-position del anillo fenilo, como se muestra en compuestos de Fórmula (II) y (I Ia). También se contemplan intermedios similares para las Fórmulas restantes en el presente documento, en las que la posición C4 del farmacóforo está sustituida con los diversos anillos heteroarilo, por ejemplo G5/G6, etc. de la fórmulas descritas en el presente documento como Fórmula (III) y (IIIa), (IV) y (IVa), etc.

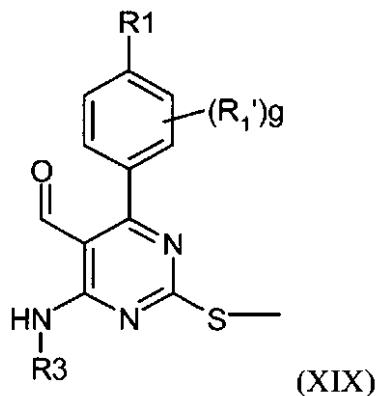
Se desvelan compuestos de Fórmula (XVIII):



en la que

R₁, R_{1'}, g, y R₃ son como se han definido para la Fórmula (I) en el presente documento.

5 Se desvelan compuestos de Fórmula (XIX):



en la que

R₁, R_{1'}, g, y R₃ son como se han definido para la Fórmula (II) en el presente documento.

Ejemplos Sintéticos

10 La invención se describirá ahora haciendo referencia a los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del ámbito de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados, todos los disolventes de la mayor pureza disponible y todas las reacciones se desarrollaron en condiciones anhidras en una atmósfera de Ar cuando fuese necesario.

Lista de abreviaturas

15	EDC: Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida DMAP: 4-(Dimetilamino)piridina m-CPBA: Ácido 3-Clorobenzenocarboperoico THF: Tetrahidrofurano DCM: Diclorometano
20	TFA: Anhídrido trifluoroacético EtOAc: Acetato de etilo NIS: N-Yodosuccinimida DMF: N,N-Dimetilformamida dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
25	DMSO: Dimetilsulfóxido HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio DIPEA o DIEA: N,N-Diisopropiletilamina SPE: Extracción en fase sólida MDAP: Auto preparación dirigida a masas
30	HBTU: Hexafluorofosfato O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N'-tetrametiluronio HOBT: Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

HPLC: Cromatografía líquida de alta presión
 IPA: alcohol isopropílico
 DSC: calorimetría de exploración diferencia
 M: molar mol: moles
 mmol: millimoles l: litros
 ml: mililitros g: gramos
 mg: miligramos h: horas
 ac: acuoso sat.: saturado
 equiv.: equivalentes min: minutos
 ta: temperatura ambiente pf: punto de fusión

Condiciones experimentales de CL-EM:

Cromatografía Líquida

Sistema: Sistema Shimadzu LC con Controlador SCL-10A y detector de UV dual
 Automuestreador: Leap CTC con un inyector de seis puertos Valco
 Columna: Aquasil/Aquasil (C 18, 40 x 1 mm)
 Vol. Inj. (ul): 2,0
 Disolvente A: H₂O, TFA al 0,02%
 Disolvente B: MeCN, TFA al 0,018%
 Gradiente: lineal
 Canal A: UV 214 nm
 Canal B: ELS

Etap	Tiempo (min)	Dura. (min)	Flujo (μl/min)	Sol. A	Sol. B
0	0,00	0,00	300,00	95,00	5,00
1	0,00	0,01	300,00	95,00	5,00
2	0,01	3,20	300,00	10,00	90,00
3	3,21	1,00	300,00	10,00	90,00
4	4,21	0,10	300,00	95,00	5,00
5	4,31	0,40	300,00	95,00	5,00

Espectrómetro de masas: PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150
 Polaridad: Positiva
 Modo de adquisición: Perfil

Procedimientos Generales

Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear as 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AC 400. CDCl₃ es deuteriocloroformo, DMSO-d₆ es hexadeuteriodimetilsulfóxido y CD₃OD es tetradeuteriometanol. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (δ) campo abajo de del patrón interno tetrametilsilano. Las abreviaturas para datos de RMN son como se indican a continuación: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, a = ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN medida en Hertzios. Se recogieron espectros de masas en instrumentos, usando técnicas de ionización por electronebulización (ES). Todas las temperaturas se indican en grados Celsius. sat. = saturado; ac. = acuoso; NMP = 1-metil-2-pirrolidinona; otras abreviaturas son como se describen en la Guía de Estilo de la ACS (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

Se usaron placas finas de Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254 para cromatografía de capa fina. Se realizaron cromatografía por gravedad y ultrarrápida sobre gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (tamiz de 230-400). Se realizaron HPLC preparativas usando un sistema Gilson Preparative que usaba una columna de fase inversa Luna 5u C18(2) 100A, eluyendo con un gradiente 10-80 (TFA al 0,1% en acetonitrilo/TFA acuoso al 0,1%) o un gradiente 10-80 (acetonitrilo/agua). El sistema CombiFlash usado para purificación en la presente solicitud se adquirió de Isco, Inc. Se realizó purificación CombiFlash usando una columna preempaquetada de SiO₂, un detector con longitud de onda de UV a 254 nm y disolventes mixtos.

El calentamiento de las mezclas de reacción con irradiaciones de microondas se realizó en un microondas Smith Creator (adquirido de Personal Chemistry, Forboro/MA, ahora propiedad de Biotage), un Emrys Optimizer (adquirido de Personal Chemistry) o un Explorer (proporcionado por CEM Discover, Matthews/NC).

Procedimiento General para acoplamiento de EDC

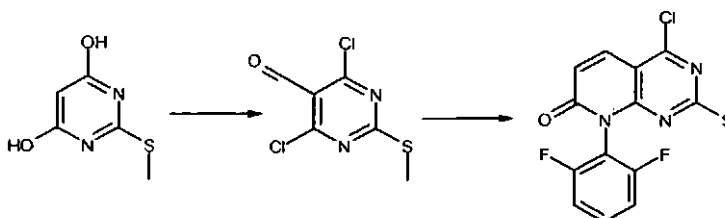
El ácido se disuelve en CHCl_3 y se añade EDC (1,1 equivalentes (en lo sucesivo "equiv.")). La amina (2 equiv.) se añade gota a gota, seguido de DMAP (cat.) y se deja en agitación hasta que la reacción se considera completa. La mezcla de reacción se lava con agua. La porción acuosa se extrae con acetato de etilo. La porción de acetato de etilo se lava con salmuera y se combinan con la otra porción orgánica, se seca (MgSO_4) y se concentra.

Procedimiento General para Oxidaciones de Sulfuro

El sulfuro se disuelve en CHCl_3 y se añade mCPBA (1,5 equiv.). La mezcla se deja en agitación durante 30 minutos (en lo sucesivo "min") después se inactiva con NaHCO_3 . La porción orgánica se lava con salmuera y se seca (MgSO_4).

Procedimiento General para Desplazamiento de Sulfóxido/Sulfona

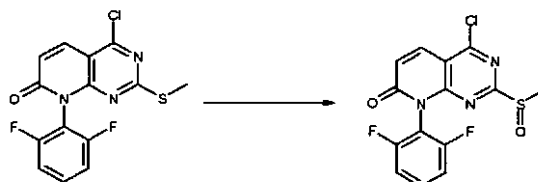
El sulfóxido/sulfona se disuelve en THF, se añade la amina (5 equiv.) y se deja en agitación durante 1 h. La mezcla se concentra al vacío.

Ejemplos1a) 4-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

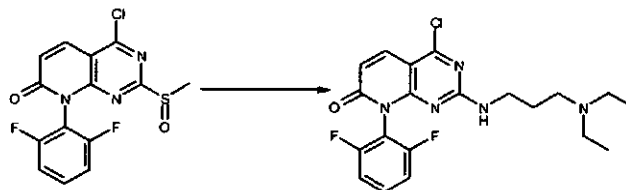
A la solución de oxidocloruro de fósforo (65 ml, 0,70 mol) en tricloroetileno (46,5 ml) se le añadió lentamente DMF (25 ml, 0,32 mol) para mantener la temperatura entre 5 °C y 10 °C. Después, la solución se calentó a temperatura ambiente antes de añadir en porciones 6-hidroxi-2-(metiltio)-4(1H)-pirimidinona (25 g, 0,16 mol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante una noche, seguido de concentración al vacío. La suspensión resultante tipo residuo se vertió en hielo, se agitó durante 2 horas y después se filtró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por recristalización en hexano para proporcionar 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-pirimidincarbaldehído (21,3 g, 61%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,66 (s, 3 H), 10,4 (s, 1 H).

A una solución de 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-pirimidincarbaldehído (10,0 g, 44,8 mmol) en THF (250 ml) se le añadió 2,6-difluoroanilina (5,35 ml, 49,3 mmol, 1,1 equiv.), seguido de Et_3N (12,6 ml, 89,6 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante aproximadamente 22 h antes de concentrarse. La suspensión se redisolvió en DCM (250 ml) y se lavó con H_2O (2 x 100 ml), después se concentró y se lavó adicionalmente con acetona (2 x 10 ml) para dar 9,87 g (70%) de 4-cloro-6-[(2,6-difluorofenil)amino]-2-(metiltio)-5-pirimidincarbaldehído puro. CL-EM m/z 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

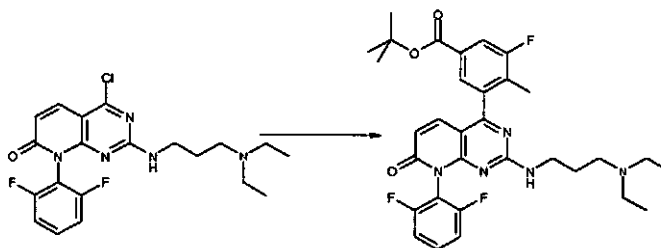
Una solución de 4-cloro-6-[(2,6-difluorofenil)amino]-2-(metiltio)-5-pirimidincarbaldehído (200 mg, 0,63 mmol) en DMF (4,0 ml) y anhídrido acético (2,0 ml) se calentó con un microondas (160 °C) durante aproximadamente 30 minutos. Después, la mezcla resultante se concentró. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc /Hexano, 1:5) proporcionó el compuesto del título (109 mg, 51%): CL-EM m/z 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

150a) 4-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-(metilsulfinil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

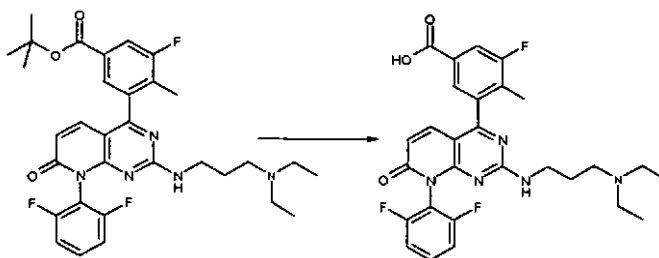
Al compuesto 4-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,70 g, 5,0 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió mCPBA (1,16 g, 7,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min. La cromatografía con hexano/acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (1,59 g, 89%). CL-EM m/z 356 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

150b) 4-cloro-2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-d1]pirimidin-7(8H)-ona

Al compuesto 4-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-(metilsulfinil)-pirido[2,3-d1]pirimidin-7(8H)-ona (1,59 g, 4,47 mmol) en diclorometano (89,4 ml) se le añadieron *N,N*-dietil-1,3-propanodiamina (0,845 ml, 5,36 mol) y trietilamina (1,26 ul, 8,94 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se formó un poco de precipitado de color blanco durante la reacción. La filtración, seguido de lavado con acetato de etilo/diclorometano/metanol proporcionó el compuesto del título (1,028 g, 60%). CL-EM m/z 383 (M+H)⁺.

179a) 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato trifluoroacetato de 1,1-dimetiletilo

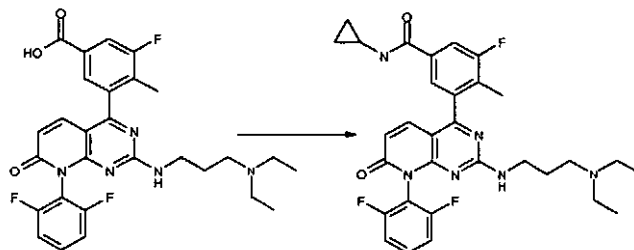
Al compuesto 4-cloro-2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (600 mg, 1,422 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml) se le añadieron 3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de 1,1-dimetiletilo (542 mg, 2,132 mol), carbonato potásico (590 mg, 4,26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (82 mg, 0,071 mmol). La mezcla se calentó con microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla se filtró. La separación por HPLC con TFA proporcionó el compuesto del título en bruto.

179b) Trifluoroacetato del ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzoico

Al compuesto en bruto trifluoroacetato de 3-[2-([3-(dietilamino)-propil]amino)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo en diclorometano (1,5 ml, 23,3 mmol) se le añadieron TFA (0,703 ml, 9,5 mmol) y trietilsilano (0,281 ml, 1,82 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La separación por HPLC con TFA proporcionó el compuesto del título (301 mg, 40%, rendimiento de 2 etapas). CL-EM m/z 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 185

N-ciclopropil-3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida



5 Al compuesto ácido 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzoico (30 mg, 0,055 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 ul, 0,11 mmol) y ciclopropilamina (5,71 ul, 0,0825 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La separación por HPLC con TFA, seguido de neutralización con un cartucho de amina SPE proporcionó el compuesto del título (20 mg, 60%). CL-EM m/z 579 (M+H)⁺.

10 La descripción anterior desvela totalmente la invención incluyendo realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones desveladas específicamente en el presente documento están dentro del ámbito de las posteriores reivindicaciones. Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la materia puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en toda su extensión. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad exclusiva o privilegio se definen de la siguiente manera.

15 Métodos de tratamiento

Los compuestos de Fórmula (I) y (Ia), (II) y (IIa), (III) y (IIIa), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) y (B1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier patología en un ser humano u otro mamífero, que está exacerbada o causada por una producción de citocinas excesiva o no regulada por células de dicho mamífero tales como, pero sin limitación, monocitos y/o macrófagos.

Para los fines de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) y (Ia), (II) y (IIa), (III) y (IIIa), (IV) y (IVa), (V) y (Va), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) y (B1) se denominarán compuestos de Fórmula (I) en la presente memoria a menos que se indique de en contra.

25 Los compuestos de Fórmula (I) son capaces de inhibir citocinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF y, por lo tanto, son útiles en terapia. La IL-1, la IL-6, la IL-8 y el TNF afectan a una amplia diversidad de células y tejidos y estas citocinas, así como también otras citocinas obtenidas de leucocitos, son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una amplia diversidad de patologías y afecciones. La inhibición de estas citocinas proinflamatorias es beneficiosa para controlar, reducir y aliviar muchos de estas patologías.

30 Se desvela un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por citocinas que comprende administrar una cantidad eficaz para interferir en las citocinas de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de Fórmula (I) son capaces de inhibir proteínas proinflamatorias inducibles tales como COX-2, también conocidas por muchos otros nombres tales como prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2) y, por lo tanto, son útiles en terapia. Estos mediadores lipídicos proinflamatorios de la ruta de la ciclooxigenasa (CO) se producen por la enzima COX-2 inducible. Por lo tanto, la regulación de COX-2, que es responsable de estos productos obtenidos a partir del ácido araquidónico, tales como prostaglandinas, afecta a una amplia diversidad de células y tejidos y son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una amplia diversidad de patologías y afecciones. La expresión de COX-1 no se ve afectada por los compuestos de Fórmula (I). Esta inhibición selectiva de COX-2 puede aliviar o evitar la predisposición ulcerogénica asociada con la inhibición de COX-1 al inhibirse prostaglandinas esenciales para los efectos citoprotectores. Por lo tanto, la inhibición de estos mediadores proinflamatorios es beneficiosa para controlar, reducir y aliviar muchas de estas patologías. Más particularmente, estos mediadores inflamatorios, en particular las prostaglandinas, se han implicado en el dolor, tal como en la sensibilización de receptores del dolor, o edema. Este aspecto del tratamiento del dolor incluye, por lo tanto, el tratamiento del dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer y dolor por artritis. Los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son de utilidad en la profilaxis o terapia de un ser humano u otro mamífero, mediante la inhibición de la síntesis de la enzima COX-2.

Se divulga un procedimiento para inhibir la síntesis de COX-2 que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también

proporciona un procedimiento de tratamiento de profilaxis en un ser humano, u otro mamífero, mediante la inhibición de la síntesis de la enzima COX-2.

En particular, los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son de utilidad en la profilaxis o terapia de cualquier patología en un ser humano, u otro mamífero, que esté exacerbada o causada por producción de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF excesiva o no regulada por las células de dicho mamífero tales como, pero sin limitación, monocitos y/o macrófagos.

Se divulga un procedimiento para inhibir la producción de IL-1 en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Existen muchas patologías en las que la producción de IL-1 excesiva o no regulada está implicada en la exacerbación y/o causa de la enfermedad. Estas incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, meningitis, ictus isquémico y hemorrágico, neurotraumatismo/lesión craneal cerrada, ictus, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, otras patologías inflamatorias agudas o crónicas tales como la reacción inflamatoria inducida por endotoxina o enfermedad intestinal inflamatoria, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, esclerosis múltiple, caquexia, reabsorción ósea, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis de rubéola y sinovitis aguda. Los indicios recientes también asocian la actividad de la IL-1 con diabetes, enfermedades de células β pancreáticas y enfermedad de Alzheimer.

El uso de un compuesto inhibidor de CSAID para el tratamiento de patologías mediadas por CSBP puede incluir, pero sin limitación, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (como se ha indicado anteriormente), la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple, etc.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para inhibir la producción de TNF en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La producción de TNF excesiva o no regulada se ha implicado en la mediación o la exacerbación de varias enfermedades incluyendo artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por bacterias gram negativas, síndrome de choque tóxico, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica y enfermedad obstructiva pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis, lesión de reperfusión cardíaca, cerebral y renal, reacción de injerto contra huésped, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, tal como gripe, infecciones cerebrales incluyendo encefalitis (incluyendo formas inducidas por VIH), malaria cerebral, meningitis, ictus isquémico y hemorrágico, caquexia secundaria a una infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), SIDA, CRS (complejo relacionado con el SIDA), formación de queloides, formación de tejido cicatricial, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y fiebre.

Los compuestos de Fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, donde tales virus son sensibles a la regulación positiva por TNF o provocarán la producción de TNF *in vivo*. Los virus contemplados para tratamiento en la presente memoria son los que producen TNF como resultado de la infección o los que son sensibles a la inhibición, tal como mediante una reducción de la replicación, directa o indirectamente, por los compuestos inhibidores de TNF de Fórmula (1). Dichos virus incluyen, pero sin limitación, VIH-1, VIH-2 y VIH-3, Citomegalovirus (CMV), virus gripal, adenovirus y el grupo de virus de herpes, tales como pero sin limitación, Herpes Zoster y Herpes Simplex. Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar a un mamífero aquejado de un virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad inhibidora de TNF eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se reconoce que durante las infecciones por rinovirus (RVH) se producen tanto IL-6 como IL-8 y contribuyen a la patogénesis del resfriado común y a la exacerbación del asma asociada con la infección por RVH (Turner y col. (1998), Clin. Infec. Dis., Vol. 26, pág. 840; Teren y col. (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 155, pág. 1362; Grunberg y col. (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med. Vol. 156, pág. 609 y Zhu y col., J Clin. Invest (1996), 97: 421). También se ha demostrado *in vitro* que la infección de células epiteliales pulmonares con RVH da como resultado la producción de IL-6 e IL-8 (Subauste y col., J. Clin. Invest. 1995, 96: 549). Las células epiteliales representan el sitio principal de infección de RVH. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un procedimiento de tratamiento para reducir la inflamación asociada con una infección por rinovirus, no necesariamente un efecto directo sobre el propio virus.

Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden usar en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, diferentes a seres humanos, que necesitan la inhibición de la producción de TNF. Las enfermedades mediadas por TNF para tratamiento, terapéutica o profilácticamente, en animales incluyen patologías tales como las indicadas anteriormente, pero en particular infecciones virales. Los ejemplos de tales virus incluyen, pero sin limitación, infecciones por lentivirus tales como el virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, virus del

visna, o virus del maedi o infecciones por retrovirus tales como, pero sin limitación, virus de la inmunodeficiencia felina (VIF), virus de la inmunodeficiencia bobina o virus de la inmunodeficiencia canina u otras infecciones retrovirales.

Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden usar por vía tópica en el tratamiento o profilaxis de patologías tópicamente mediadas por o exacerbadas por una producción excesiva de citocinas, tales como por IL-1 o TNF respectivamente, tales como articulaciones inflamadas, eccema, psoriasis y otras afecciones inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares; afecciones inflamatorias oculares incluyendo conjuntivitis; fiebre, dolor y otras afecciones asociadas con inflamación. La enfermedad periodontal también se ha asociado con la producción de citocinas, tanto por vía tópica como por vía sistémica. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es el uso de compuestos de Fórmula (I) para controlar la inflamación asociada con la producción de citocinas en enfermedades perorales tales como gingivitis y periodontitis.

También se ha mostrado que los compuestos de Fórmula (I) inhiben la producción de IL-8 (Interleucina-8, NAP). Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para inhibir la producción de IL-8 en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Existen muchas patologías en las que una producción de IL-8 excesiva o no regulada está implicada en la exacerbación y/o causa de la enfermedad. Estas enfermedades se caracterizan por una infiltración masiva de neutrófilos tales como psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, asma, lesión por reperusión cardíaca, cerebral y renal, síndrome de distrés respiratorio del adulto, trombosis y glomerulonefritis. Todas estas enfermedades están asociadas con una producción de IL-8 aumentada que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el sitio inflamatorio. A diferencia de otras citocinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-6), la IL-8 tiene la propiedad excepcional de promover la quimiotaxis y activación de los neutrófilos. Por lo tanto, la inhibición de la producción de IL-8 conduciría a una reducción directa de la infiltración de neutrófilos.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la producción de citocinas, en particular IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, de forma que se regulen negativamente hasta los niveles normales, o en algunos casos hasta niveles por debajo de los normales, para aliviar o prevenir la patología. Los niveles anómalos de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, por ejemplo en el contexto de la presente invención, constituyen: (i) niveles de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF libres (no unidos a células) mayores de o iguales a un picogramo por ml; (ii) cualquier IL-1, IL-6, IL-8 o TNF asociado a células; o (iii) la presencia de ARNm de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF por encima de los niveles basales en células o tejidos en los que se produce IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, respectivamente.

El descubrimiento de que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de citocinas, específicamente IL-1, IL-6, IL-8 y TNF, se basa en los efectos de los compuestos de Fórmula (I) sobre la producción de IL-1, IL-8 y TNF en ensayos *in vitro* que se describen en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "inhibición de la producción de IL-1 (IL-6, IL-8 o TNF)" se refiere a:

- a) una disminución de los niveles excesivos *in vivo* de la citocina (IL-6, IL-8 o TNF) en un ser humano hasta los niveles normales o niveles por debajo de los normales mediante la inhibición de la liberación *in vivo* de la citocina por todas las células, incluyendo pero sin limitación monocitos o macrófagos;
- b) una regulación negativa, a nivel genómico, de niveles excesivos *in vivo* de la citocina (IL-6, IL-8 o TNF) en un ser humano hasta los niveles normales o niveles por debajo de los normales;
- c) una regulación negativa, mediante la inhibición de la síntesis directa de la citocina (IL-6, IL-8 o TNF) como un acontecimiento postraduccional; o
- d) una regulación negativa, a nivel traduccional, de niveles excesivos *in vivo* de la citocina (IL-6, IL-8 o TNF) en un ser humano hasta los niveles normales o niveles por debajo de los normales.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "enfermedad o patología mediada por TNF" se refiere a todas y cada una de las patologías en las que interviene el TNF, mediante la producción del propio TNF o mediante la liberación provocada por TNF de otra monocina, tal como pero sin limitación IL-1, IL-6 o IL-8. Por lo tanto, una patología en la que, por ejemplo, la IL-1 es un componente principal y cuya producción o acción se exagera o secreta como respuesta a TNF se consideraría una patología mediada por TNF.

Como se usa en la presente memoria, el término "citocinas" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de células y es una molécula que modula interacciones entre células en la respuesta inmunitaria, inflamatoria o hematopoyética. Una citocina incluye, pero sin limitación, monocinas y linfocinas, independientemente de cuales sean las células que las produzcan. Por ejemplo, una monocina generalmente se denomina a aquella producida y secretada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o monocito. Sin embargo, muchas otras células también producen monocinas, tales como los linfocitos citolíticos naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos cerebrales, células estromales de la médula ósea, queratinocitos epidérmicos y linfocitos B. Las linfocinas generalmente se refieren a las producidas por células linfocíticas. Los ejemplos de citocinas incluyen, pero sin limitación, Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8),

Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α) y Factor de Necrosis Tumoral beta (TNF- β).

Como se usa en la presente memoria, la expresión “interferencia de citocina” o “cantidad supresora de citocina” se refiere a una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) que provocará una reducción en los niveles *in vivo* de la citocina hasta los niveles normales o niveles por debajo de los normales, cuando se proporciona a un paciente para la profilaxis o tratamiento de una patología que está exacerbada por o causada por una producción de citocinas excesiva o no regulada.

Como se usa en la presente memoria, la citocina a la que se hace referencia en la frase “inhibición de una citocina, para su uso en el tratamiento de un ser humano infectado con VIH” es una citocina que está implicada en (a) el inicio y/o el mantenimiento de la activación de linfocitos T y/o la expresión génica de VIH mediada por linfocitos T activados y/o la replicación y/o (b) cualquier problema asociado con una enfermedad mediada por citocinas tal como caquexia o degeneración muscular.

Como el TNF- β (también conocido como linfotóxina) tiene una homología estructural próxima al TNF- α (también conocido como caquectina) y debido a que ambos inducen respuestas biológicas similares y se unen al mismo receptor celular, tanto el TNF- α como el TNF- β se inhiben por los compuestos de la presente invención y, por lo tanto, se denominan en la presente memoria colectivamente “TNF” a menos que se describa específicamente de otra manera.

Varios laboratorios han identificado independientemente un miembro de la familia de las quinasas MAP, denominado alternativamente CSBP, p38 o RK. Se ha observado la activación de esta proteína quinasa novedosa a través de una fosforilación doble en diferentes sistemas celulares tras la estimulación por una amplia gama de estímulos, tales como estrés psicoquímico y tratamiento con lipopolisacáridos o citocinas proinflamatorias tales como la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral. Se ha determinado que los inhibidores de la biosíntesis de citocinas de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I), son inhibidores potentes y selectivos de la actividad quinasa de CSBP/p38/RK. Se ha observado que algunos de los compuestos de Fórmula (I) muestran una inhibición reversible, dependiente del tiempo, de la quinasa p38 debido a la cinética de unión lenta y/o disociación lenta, dando como resultado una CI50 aparente mejorada cuando un compuesto se ha incubado previamente con la enzima o con células. Esta propiedad de unión lenta y fuerte puede contribuir a la mejor potencia de dichos compuestos tanto *in vitro* como *in vivo*.

Estos inhibidores son de ayuda para determinar la implicación de las rutas de señalización en respuestas inflamatorias. En particular, por primera vez se puede prescribir una ruta de transducción de señales definitiva a la acción de un lipopolisacárido en la producción de citocinas en macrófagos. Además de las enfermedades ya indicadas, también se incluye el tratamiento de ictus, neurotraumatismo, lesión de reperusión cardíaca y renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de bypass arterial coronario con injerto (BACI), insuficiencia renal crónica, angiogénesis y procesos relacionados tales como cáncer, trombosis, glomerulonefritis, diabetes y células β pancreáticas, esclerosis múltiple, degeneración muscular, eccema, psoriasis, quemaduras solares y conjuntivitis.

Los inhibidores de CSBP se ensayaron posteriormente en varios modelos animales para determinar la actividad antiinflamatoria. Se eligieron sistemas modelo que eran relativamente insensibles a inhibidores de ciclooxigenasa con el fin de desvelar las actividades excepcionales de agentes supresores de citocinas. Los inhibidores mostraron una actividad significativa en muchos de tales estudios *in vivo*. Lo más destacable es su eficacia en el modelo de artritis inducida por colágeno y la inhibición de la producción de TNF en el modelo de choque endotóxico. En el último estudio, la reducción en el nivel plasmático de TNF estaba correlacionada con la supervivencia y protección de la mortalidad relacionada con el choque endotóxico. También son de gran importancia las eficacias de los compuestos para inhibir la reabsorción ósea en un sistema de cultivo de órganos de hueso largo fetal de rata. Griswold y col., (1988) *Arthritis Rheum.* 31: 1406-1412; Badger, y col., (1989) *Circ. Shock* 27, 51-61; Votta y col., (1994) *in vitro*. *Bone* 15, 533-538; Lee y col., (1993). *B Ann. N. Y. Acad. Sci.* 696, 149-170.

Son enfermedades crónicas que tienen un componente angiogénico inapropiado diversas neovascularizaciones oculares, tales como la retinopatía diabética y la degeneración macular. Otras enfermedades crónicas que tienen una proliferación excesiva o aumentada del sistema vascular son el crecimiento tumoral y la metástasis, aterosclerosis y determinadas afecciones artríticas. Por lo tanto, los inhibidores de la quinasa CSBP serán de utilidad en el bloqueo del componente angiogénico de estas patologías.

La expresión “proliferación excesiva o aumentada del sistema vascular o angiogénesis inapropiada”, como se usa en la presente memoria, incluye, pero sin limitación, enfermedades que se caracterizan por hemangiomas y enfermedades oculares.

La expresión “angiogénesis inapropiada”, como se usa en la presente memoria, incluye, pero sin limitación, enfermedades que se caracterizan por la proliferación de la vesícula con proliferación del tejido acompañante, tal como ocurre en el cáncer, metástasis, artritis y aterosclerosis.

Se divulga un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por la quinasa CSBP en un mamífero que lo necesita, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un

compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Con el fin de usar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia, normalmente se formulará en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. La presente invención, por lo tanto, también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz y no tóxica de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas que los incorporan se pueden administrar de forma conveniente por cualquiera de las vías usadas convencionalmente para la administración de fármacos, por ejemplo, por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral o por inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de Fórmula (I) con vehículos farmacéuticos convencionales de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden administrar en dosificaciones convencionales en combinación con un segundo compuesto terapéuticamente activo conocido. Estos procedimientos pueden implicar la mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada. Se apreciará que la forma y carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable está determinada por la cantidad de principio activo con la cual se tiene que combinar, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El vehículo o vehículos tienen que ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o líquido. Son vehículos sólidos ejemplares lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Son vehículos líquidos ejemplares jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma similar, el vehículo o diluyente puede incluir material de retardo en el tiempo bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo en solitario o con una cera.

Se puede emplear una amplia diversidad de formas farmacéuticas. Por lo tanto, si se usa un vehículo sólido, la preparación se puede comprimir en comprimidos, colocar en una capsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o en forma de un trocisco o grajea. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero preferentemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por vía tópica, es decir mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de Fórmula (I) externamente en la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de forma que el compuesto no entre de forma significativa en el torrente sanguíneo. Por el contrario, administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel en el sitio de inflamación, tales como linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para administración en el ojo, oído o nariz. El principio activo puede constituir, para la administración tópica, del 0,001% al 10% p/p, por ejemplo del 1% al 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede constituir hasta el 10% p/p, aunque preferentemente constituirá menos del 5% p/p, más preferentemente del 0,1% al 1% p/p de la formulación.

Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen las adecuadas para la aplicación a la piel o al ojo. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que opcionalmente contiene un bactericida y se puede preparar por procedimientos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicación a la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y enfriar la piel, tal como alcohol o acetona y/o un humectante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, ungüentos o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semisólidas del principio activo para aplicación externa. Se pueden preparar mezclando el principio activo en forma dividida finamente o en polvo, en solitario o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendras, maíz, cacahuete, ricino u oliva; lanolina o sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como un éster de sorbitán o un derivado de polioxietileno del mismo. También pueden incluirse agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y se pueden preparar disolviendo el principio activo en una solución acuosa adecuada de un agente

bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, y preferentemente que incluya un agente tensioactivo. La solución resultante después se puede aclarar mediante filtración, transferirse a un recipiente adecuado que después de sella y esteriliza mediante tratamiento en autoclave o que se mantiene a 98-100°C durante media hora. Como alternativa, la solución se puede esterilizar mediante filtración y se puede transferir al

5 recipiente mediante una técnica aséptica. Son ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para inclusión en las gotas nitrato o acetato fenil mercúrico (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

10 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por vía parenteral, es decir, mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Generalmente se prefieren las formas subcutánea e intramuscular de administración parenteral. Las formas de dosificación apropiadas para tal administración se pueden preparar mediante técnicas convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden administrar mediante inhalación, es decir mediante administración de inhalación intranasal y oral. Las formas de dosificación apropiadas para tal administración, tales como una formulación en aerosol o un inhalador dosificador, se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

15

En una realización de la presente invención, los agentes de la presente invención se administran mediante administración de inhalación oral o intranasal. Las formas de dosificación apropiadas para tal administración, tales como una formulación en aerosol o un inhalador dosificador se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

20 Para la administración mediante inhalación, los compuestos de pueden administrar en forma de una presentación de pulverización en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como tetrafluoroetano o heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o

25 insuflador que contienen una mezcla en polvo de un compuesto en polvo de la invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Las composiciones en polvo seco para administración tópica en el pulmón mediante inhalación se pueden presentar, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones de combinación en polvo contienen en general una mezcla en polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia de vehículo/diluyente/excipientes) tal como mono-, di- o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Se prefiere el uso de lactosa.

30

Cada cápsula o cartucho puede contener, en general, entre 20 µg y 10 mg del compuesto de fórmula (I) o (Ia) opcionalmente en combinación con otro principio terapéuticamente activo. Como alternativa, el compuesto de la invención se puede presentar sin excipientes.

35

De forma adecuada, el dosificador del envase/medicamento es de un tipo seleccionado del grupo que consiste en un inhalador de polvo seco con depósito (IPSD), un inhalador de polvo seco multidosis (IPSM) y un inhalador dosificador (ID).

40 Un inhalador de polvo seco con depósito (IPSD) significa un inhalador que tiene un envase en forma de depósito adecuado para contener múltiples dosis (no medidas) de medicamento en forma de polvo seco y que incluye medios para medir la dosis de medicamento desde el depósito hasta una posición de administración. El medio de medición puede comprender, por ejemplo, una copa dosificadora, que es móvil desde una primera posición en la que la copa se puede llenar con medicamento del depósito hasta una segunda posición en la que la dosis de medicamento medida se pone a disposición del paciente para inhalación.

45 Por inhalador de polvo seco multidosis (IPSM) se entiende un inhalador adecuado para dosificar medicamento en forma de polvo seco, en el que el medicamento está comprendido dentro de un envase multidosis que contiene (o que lleva de otra manera) dosis múltiples y definidas (o partes de las mismas) de medicamento. En un aspecto preferido, el vehículo tiene una forma de envase de blíster, pero también podría, por ejemplo, comprender una forma de envase basado en cápsula o un vehículo en el que el medicamento se ha aplicado mediante cualquier

50 procedimiento adecuado incluyendo impresión, pintura y oclusión al vacío.

En el caso de la administración multidosis, la formulación se puede medir previamente (por ejemplo, como en Diskus, véase el documento GB 2242134, Patentes de Estados Unidos Nº 6.632.666, 5.860.419, 5.873.360 y 5.590.645 o Diskhaler, véanse los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265, Patentes de Estados Unidos Nº 4.778.054, 4.811.731, 5.035.237, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia en la presente memoria) o medirse durante el uso (por ejemplo, como en Turbuhaler, véase el documento EP 69715 o en los dispositivos descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.321.747, cuyas divulgaciones se incorporan en la presente memoria por referencia). Un ejemplo de dispositivo de dosis unitaria es Rotahaler (véase el documento GB 2064336 y la Patentes de Estados Unidos Nº 4.353.656, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia en la presente

55

memoria).

El dispositivo de inhalación Diskus comprende una tira alargada formada a partir de una lámina de base que tiene una pluralidad de cavidades separadas a lo largo de su longitud y una lámina de cubierta sellada herméticamente pero de forma desprendible a la misma para definir una pluralidad de recipientes, teniendo cada recipiente en su interior una formulación inhalable que contiene un compuesto de fórmula (I) o (Ia) combinado preferentemente con lactosa. Preferentemente, la tira es suficientemente flexible para enrollarse en un rodillo. La lámina de cubierta y la lámina de la base preferentemente tendrán partes extremas anteriores que no están selladas entre sí y al menos una de dichas partes extremas anteriores se construye para estar unida a un medio de enrollado. Además, preferentemente el sello hermético entre la base y las láminas de cubierta se extiende a lo largo de su anchura. La lámina de cubierta preferentemente se puede desprender de la lámina de base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de dicha lámina de base.

En un aspecto, el envase multidosis es un envase de blíster que comprende múltiples blísteres para contener medicamento en forma de polvo seco. Los blísteres están dispuestos típicamente de forma regular para facilitar la liberación del medicamento a partir de los mismos.

En un aspecto, el envase de blíster multidosis comprende varios blísteres dispuestos en una manera generalmente circular en un envase de blíster en forma de disco. En otro aspecto, el envase de blíster multidosis tiene una forma alargada, por ejemplo que comprende una tira o una cinta.

En un aspecto, el envase de blíster multidosis se define entres dos miembros asegurados entre sí de forma desprendible. Las Patentes de Estados Unidos Nº 5.860.419, 5.873.360 y 5.590.645 describen envases de medicamentos de este tipo general. En este aspecto, el dispositivo está provisto habitualmente de una estación de apertura que comprende medios de desprendimiento para desprender los miembros separándolos para acceder a cada dosis de medicamento. De forma adecuada, el dispositivo está adaptado para su uso cuando los miembros desprendibles son láminas alargadas que definen una pluralidad de recipientes de medicamentos separados a lo largo de su longitud, estando el dispositivo provisto de medios de indexación para indexar cada recipiente por turnos. Más preferentemente, el dispositivo está adaptado para su uso cuando una de las láminas es una lámina de base que tiene una pluralidad de bolsillos en su interior y la otra de las láminas es una lámina de cubierta, definiendo cada bolsillo y la parte adyacente de la lámina de cubierta el recipiente respectivo, comprendiendo el dispositivo medios de impulso para tirar de la lámina de cubierta y la lámina de base y separarlas en la estación de apertura.

Por inhalador dosificador (ID) se entiende un dispensador de medicamento adecuado para dispensar el medicamento en forma de aerosol, en el que el medicamento está incluido en un recipiente de aerosol adecuado para contener una formulación de medicamento en aerosol basada en propulsor. El recipiente de aerosol está típicamente provisto de una válvula de medición, por ejemplo una válvula deslizante, para liberar la formulación de medicamento en forma de aerosol al paciente. El recipiente de aerosol generalmente está diseñado para administrar una dosis predeterminada de medicamento tras cada actuación por medio de la válvula, que se puede abrir bien sea presionando la válvula mientras que el recipiente se mantiene estacionario o presionando el recipiente mientras la válvula se mantiene estacionaria.

Cuando el recipiente del medicamento es un recipiente de aerosol, la válvula típicamente comprende un cuerpo de válvula que tiene un orificio de entrada a través del cual puede entrar una formulación en aerosol de medicamento a dicho cuerpo de válvula, un orificio de salida a través del cual el aerosol puede salir del cuerpo de la válvula y un mecanismo de abierto/cerrado por medio del cual se controla el flujo a través de dicho orificio de salida.

La válvula puede ser una válvula deslizante en la que el mecanismo de abierto/cerrado comprende un anillo de sellado y que puede recibirse por el anillo de sellado, un vástago del válvula que tiene una vía de paso de dosificación, pudiendo moverse el vástago de válvula de forma deslizable dentro del anillo desde una posición cerrada de válvula hasta una posición abierta de válvula en la cual el interior del cuerpo de la válvula está en comunicación con el exterior del cuerpo de la válvula a través de la vía de paso de dosificación.

Típicamente, la válvula es una válvula dosificadora. Los volúmenes de dosificación son típicamente de 10 a 100 µl, tal como 25 µl, 50 µl o 63 µl. De forma adecuada, el cuerpo de la válvula define una cámara de dosificación para medir una cantidad de formulación de medicamento y un mecanismo de abierto/cerrado por medio del cual el flujo a través del orificio de entrada hacia la cámara de dosificación se puede controlar. Preferentemente, el cuerpo de la válvula tiene una cámara de muestreo en comunicación con la cámara de dosificación a través de un segundo orificio de entrada, siendo dicho orificio de entrada controlable por medio de un mecanismo de abierto/cerrado regulándose de esta manera el flujo de formulación de medicamento al interior de la cámara de dosificación.

La válvula también puede comprender una "válvula de aerosol de flujo libre" que tiene una cámara y un vástago de válvula que se extiende dentro de la cámara y que es móvil con relación a la cámara entre las posiciones de dispensación y no dispensación. El vástago de la válvula tiene una configuración y la cámara tiene una configuración interna de forma que un volumen medido se define entre las mismas y de forma que durante el movimiento entre las posiciones de no dispensación y de dispensación el vástago de la válvula secuencialmente: (i) permite el flujo libre de la formulación de aerosol hacia la cámara, (ii) define un volumen medido cerrado para la formulación de aerosol

presurizada entre la superficie externa del vástago de la válvula y la superficie interna de la cámara y (iii) se mueve con el volumen medido cerrado dentro de la cámara sin disminuir el volumen del volumen medido cerrado hasta que el volumen medido se comunica con una vía de paso permitiendo de esa manera la dispensación del volumen medido de la formulación de aerosol presurizada. Una válvula de este tipo se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.772.085. Además, es eficaz la administración intranasal de los presentes compuestos.

Para formular una composición nasal farmacéutica eficaz, el medicamento se tiene que administrar fácilmente a todas las partes de las cavidades nasales (los tejidos diana) donde realiza su función farmacológica. Adicionalmente, el medicamento debe permanecer en contacto con los tejidos diana durante periodos de tiempo relativamente largos. A mayor tiempo que el medicamento permanezca en contacto con los tejidos diana, el medicamento tiene que ser capaz de resistir esas fuerzas en las vías nasales que funcionan para eliminar las partículas de la nariz. Dichas fuerzas, denominadas "aclaramiento mucociliar" se consideran extremadamente eficaces para retirar partículas de la nariz de manera rápida, por ejemplo, en 10-30 minutos desde el momento en el que las partículas entran en la nariz.

Otras características deseadas de una composición nasal son que no debe contener ingredientes que provoquen molestias al usuario, que tenga propiedades de estabilidad y vida útil satisfactorias y que no incluya constituyentes que se consideren dañinos para el medio ambiente, por ejemplo reductores de ozono.

Un régimen de dosificación adecuado para la formulación de la presente invención cuando se administra en la nariz sería que el paciente inhalara profundamente después de limpiarse la cavidad nasal. Durante la inhalación, la formulación se aplicaría en una de las fosas mientras que la otra se comprime manualmente. Este procedimiento se repetiría posteriormente para la otra fosa.

Un medio para aplicar la formulación de la presente invención a las vías nasales es mediante el uso de una bomba de pre-compresión. Más preferentemente, la bomba de pre-compresión será un modelo VP7 fabricado por Valois SA. Una bomba de este tipo es beneficiosa ya que asegura que la formulación no se libere hasta que se haya aplicado una fuerza suficiente, de otra manera se pueden aplicar dosis más pequeñas. Otra ventaja de la bomba de pre-compresión es que se asegura la atomización de la pulverización ya que no liberará la formulación hasta que se haya conseguido la presión umbral para atomizar de forma eficaz la pulverización. Típicamente, el modelo VP7 se puede usar como una botella que puede contener 10-50 ml de una formulación. Cada pulverización administrará típicamente 50-100 µl de dicha formulación; por lo tanto, el modelo VP7 es capaz de proporcionar al menos 100 dosis medidas.

Las composiciones de pulverización para administración tópica al pulmón mediante inhalación se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados desde envases presurizados, tales como un inhalador dosificador, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y, en general, contienen el compuesto de Fórmula (I) o (la) opcionalmente en combinación con otro principio terapéuticamente activo y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. También se puede usar dióxido de carbono u otro gas adecuado como propulsor. La composición de aerosol puede estar libre de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y codisolventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas generalmente se conservarán en un cartucho (por ejemplo, un cartucho de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y acoplado a un pulsador provisto de una boquilla.

Los medicamentos para administración mediante inhalación deseablemente tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial es habitualmente 1-10 µm, preferentemente 2-5 µm. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 µm son por lo general demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar la vías respiratorias inferiores. Para conseguir estos tamaños de partícula, las partículas del principio activo producido se pueden reducir de tamaño por medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización. La fracción deseada se puede separar mediante clasificación o tamizado. De forma adecuada, las partículas estarán en forma cristalina. Cuando se emplea un excipiente tal como lactosa, en general, el tamaño de partícula del excipiente será mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, típicamente estará presente como lactosa molida en la que no más del 85% de las partículas de lactosa tendrán un MMD de 80-90 µm y no menos del 15% tendrá un MMD de menos de 15 µm.

Las pulverizaciones intranasales se pueden formular con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tampón o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste de la isotonicidad o antioxidantes.

Las soluciones para inhalación mediante nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácido o álcali, sales tampón, agentes de ajuste de la isotonicidad o antimicrobianos. Se pueden esterilizar mediante filtración o calentamiento en autoclave o presentarse como un producto no estéril.

De forma adecuada, la administración mediante inhalación se puede dirigir preferentemente al órgano de interés en el caso de enfermedades respiratorias, es decir el pulmón, y al hacerlo se puede reducir la dosis eficaz necesaria que se tiene que administrar al paciente. Adicionalmente, la administración mediante inhalación puede reducir la exposición sistémica del compuesto evitando de ese modo efectos del compuesto fuera del pulmón.

- 5 Para todos los procedimientos de uso desvelados en la presente memoria para los compuestos de Fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario preferentemente será de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 15 mg/kg, administrados en una o más dosis diarias. El régimen de dosificación parenteral diario será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total, 10 preferentemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 30 mg/kg y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 15 mg/kg, administrados en una o más dosis diarias. El régimen de dosificación tópica diario preferentemente será de 0,01 mg a 150 mg, administrados de una a cuatro veces al día. El régimen de dosificación de inhalación diario será de aproximadamente 0,05 microgramos/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día, preferentemente de aproximadamente 0,2 microgramos/kg a aproximadamente 20 mg/kg, administrados en una o 15 más dosis diarias. También se reconocerá por un experto en la materia que la cantidad óptima y la separación de las dosis individuales de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se determinarán mediante la naturaleza y el alcance de la afección que se esté tratando, la forma, vía y sitio de administración, y el paciente particular que se esté tratando, y que tales óptimos se pueden determinar mediante técnicas convencionales. También se apreciará por un experto en la materia que el ciclo de tratamiento óptimo, es 20 decir, el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administradas por día durante un número definido de días, se puede determinar por los expertos en la materia usando ensayos de determinación de ciclos de tratamiento convencionales.

- Los compuestos novedosos de Fórmula (I) también se pueden usar en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, diferentes a seres humanos, que necesitan la inhibición de CSBP/p38 o la inhibición o producción de 25 citocinas. En particular, las enfermedades mediadas por CSBP/p38 para tratamiento, terapéutica o profilácticamente, en animales, incluyen patologías tales como las indicadas en la presente memoria en la sección de métodos de tratamiento, pero en particular infecciones virales. Los ejemplos de tales virus incluyen, pero sin limitación, infecciones por lentivirus tales como el virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, virus del visna, o virus del maedi o infecciones por retrovirus tales como, pero sin limitación, el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF), virus de la inmunodeficiencia bobina o virus de la inmunodeficiencia canina u otras infecciones 30 retrovirales.

- Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento de tratamiento del resfriado común o infección viral respiratoria provocada por rinovirus humanos (RVH), otros enterovirus, coronavirus, virus gripal, virus paragripal, virus sincitial respiratorio o adenovirus en un ser humano que lo necesita, comprendiendo dicho procedimiento 35 administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de un inhibidor de CBSP/p38.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento de tratamiento, que incluye la profilaxis de neumonía inducida por gripe en un ser humano que lo necesita, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de un inhibidor de CBSP/p38.

- La presente invención también se refiere al uso del inhibidor de la quinasa CBSP/p38 para el tratamiento, incluyendo 40 la profilaxis, de la inflamación asociada con una infección viral de un rinovirus humano (RVH), otros enterovirus, coronavirus, virus gripal, virus paragripal, virus sincitial respiratorio o adenovirus.

- En particular, la presente invención se refiere al tratamiento de una infección viral en un ser humano, que está causada por el rinovirus humano (RVH), otros enterovirus, coronavirus, virus gripal, virus paragripal, virus sincitial respiratorio o un adenovirus. En particular, la invención se refiere a infecciones virales respiratorias que exacerban el asma (inducido por tales infecciones), bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media y 45 sinusitis. Aunque puede saberse que la inhibición de IL-8 u otras citocinas puede ser beneficiosa en el tratamiento de un rinovirus, se considera novedoso el uso de un inhibidor de la quinasa p38 para tratar RVH u otras infecciones virales respiratorias que provocan el resfriado común.

- Se debe hacer notar que la infección viral respiratoria tratada en la presente memoria también puede estar asociada 50 con una infección bacteriana secundaria, tal como otitis media, sinusitis o neumonía.

Para su uso en la presente memoria, el tratamiento puede incluir la profilaxis para su uso en un grupo de tratamiento susceptible a tales infecciones. También puede incluir la reducción de los síntomas de, el alivio de los síntomas de, la reducción de la gravedad de, la reducción de la incidencia de o cualquier otro cambio en la afección del paciente, que mejore el resultado terapéutico.

- 55 Se debe hacer notar que el tratamiento en la presente memoria no se refiere a la eliminación o tratamiento del propio organismo viral, sino que se refiere al tratamiento de la infección viral respiratoria que exacerba otras enfermedades o síntomas de enfermedad, tales como asma (inducida por tales infecciones), bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media y sinusitis.

Se debe comprender que además de los ingredientes mencionados particularmente con anterioridad, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saporíferos.

- 5 Los compuestos y formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo, seleccionados entre agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), agonistas del adrenorreceptor β_2 , agentes antiinfecciosos (por ejemplo, antibióticos, antivirales) o antihistamínicos. La invención proporciona, por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o
10 una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con uno o más agentes terapéuticamente activos diferentes, por ejemplo seleccionados entre un agente antiinflamatorio (por ejemplo, un corticosteroide o un AINE), un agente anticolinérgico, agonista del adrenorreceptor β_2 , un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) o un antihistamínico. Un aspecto de la presente invención son combinaciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o
15 derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un corticosteroide, y/o un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE-4. Son combinaciones preferidas las que comprenden uno o dos agentes terapéuticos diferentes.

- Resultará evidente para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, el otro ingrediente o ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácidos), o profármacos, o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior), o como
20 solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo, solubilidad) del ingrediente terapéutico. También será evidente que cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

Una combinación adecuada de la presente invención comprende un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor β_2 .

- 25 Los ejemplos de agonistas del adrenorreceptor β_2 incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un enantiómero único, tal como el enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Se prefieren agonistas del adrenorreceptor β_2 de acción prolongada, especialmente los que tienen un efecto terapéutico a lo largo de un período de 24 horas, tal como salmeterol o formoterol.
- 30 Los agonistas del adrenorreceptor β_2 de acción prolongada adecuados incluyen los descritos en los documentos WO02/66422A, WO02/270490, WO02/076933, WO03/02443, WO03/07253 WO03/091204, WO04/016578, WO04/022547, WO04/03 WO04/037773, WO04/03776, WO04/03 WO04/039766, WO01/42193 y WO03/04216 cuyas divulgaciones se incorporan por referencia en la presente memoria.

Los agonistas del adrenorreceptor β_2 de acción prolongada preferidos son:

- 35 3-(4-[[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi]butil)bencenosulfonamida;
3-(3-[[7-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]heptil]oxi]propil)bencenosulfonamida;
4-((1*R*)-2-[[6-2-[[2,6-diclorobencil]oxi]etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol;
4-((1*R*)-2-[[6-4-[[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi]hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol;
40 *N*-[2-hidroxi-5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[2-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]foramida, y
N-2[2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il)etil-amina.

- Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Los corticosteroides adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención son los corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-
45 11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico, S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3*S*-il) éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilcilopropil-carbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico, cianometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico, ésteres de beclometasona (tales como el éster de 17-propionato o el éster de
50 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (tales como el éster de furoato), triamcinolona acetónido, rofleponida, ciclesonida, (16 α , 17-[[*R*]-ciclohexilmetil]bis(oxi))-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541, y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-
55 3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, más preferentemente S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico.

Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo de glucocorticoides que pueden poseer selectividad por la transrepresión con respecto a la transactivación y que pueden ser útiles en terapia de combinación incluyen los incluidos en las siguientes patentes: WO03/082827, WO01/10143, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009016, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651 y WO03/08277.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Los AINE adecuados incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrieno (por ejemplo, montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de la integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimiocinas, tales como antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocinas, o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Otros agonistas del adrenorreceptor β_2 adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo, en forma del xinafoato), salbutamol (por ejemplo, en forma del sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo, en forma del fumarato), fenoterol o terbutalina y sales de los mismos. Un iNOS (inhibidor de la óxido nítrico sintetasa inducible) es preferentemente para administración oral. Los inhibidores de iNOS adecuados incluyen los desvelados en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Los inhibidores de CCR3 adecuados incluyen los desvelados en el documento WO02/26722.

Otra realización de la invención es el uso del compuesto de Fórmula (I) o (Ia) en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) o un inhibidor mixto de PDE3/PDE4. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se haya descubierto que actúa como un inhibidor de la PDE4, y que son únicamente inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia PDE además de PDE4. En general, se prefiere usar un inhibidor de PDE4 que tenga una relación de Cl_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor en con respecto a la Cl_{50} para la forma catalítica de PDE4 que se une a rolipram con una afinidad elevada dividida entre la Cl_{50} para la forma que se une a rolipram con una afinidad baja. Para los fines de la presente divulgación, el sitio catalítico de AMPc que se une a rolipram R y S con una afinidad baja se denomina sitio de unión de "afinidad baja" (LPDE 4) y la otra forma de este sitio catalítico que se une al rolipram con una afinidad elevada se denomina sitio de unión de "afinidad elevada" (HPDE 4). El término "HPDE4" no se debe confundir con el término "hPDE4" que se usa para indicar PDE4 humana.

Un procedimiento para determinar relaciones de Cl_{50} se expone en la patente de Estados Unidos 5.998.428 que se incorpora en la presente memoria en su totalidad por referencia como se explica en la presente memoria. Véase también la solicitud PCT WO 00/51599 para otra descripción de dicho ensayo. En una realización, los inhibidores de PDE4 de uso en la presente invención serán los compuestos que tienen una relación terapéutica saludable, es decir, compuestos que inhiben preferentemente la actividad catalítica de AMPc cuando la enzima está en la forma que se une a rolipram con una afinidad baja, reduciéndose de ese modo los efectos secundarios que aparentemente están vinculados a la inhibición de la forma que se une a rolipram con una afinidad elevada. Otra manera de afirmar esto es que los compuestos tendrán una relación de Cl_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor con respecto a la Cl_{50} para la forma catalítica de PDE4 que se une a rolipram con una afinidad elevada dividido por la Cl_{50} para la forma que se une a rolipram con una afinidad baja.

Un refinamiento adicional de esta norma es la de una en la que el inhibidor de PDE4 tiene una relación de Cl_{50} aproximadamente 0,1 o mayor; dicha relación es la relación del valor de Cl_{50} para competir con la unión de [3H] R-rolipram 1 nM a una forma de PDE4 que se une a rolipram con una afinidad elevada con respecto al valor de Cl_{50} para inhibir la actividad catalítica de PDE4 de una forma que se une a rolipram con una afinidad baja usando [3H]-AMPc 1 μ M como sustrato.

Son compuestos de PDE adecuados ácido *cis* 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]; estos son ejemplos de compuestos que se unen preferentemente al sitio de unión de afinidad baja y que tienen una relación de Cl_{50} de 0,1 o mayor.

Otros compuestos de interés incluyen: compuestos expuestos en la patente de Estados Unidos 5.552.438 expedida el 3 de septiembre 1996; esta patente y los compuestos que la misma desvela se incorporan en la presente memoria en su totalidad por referencia. El compuesto de interés particular, que se desvela en la patente de Estados Unidos 5.552.438, es el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas; AWD-12-281 de elbion (Hofgen, N. y col. 15^a EFMC Int. Symp. Med. Chem. (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, Abst. pág. 98; N^o de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience and Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol desvelado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko, V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Abst P2393); roflumilast (N^o de Referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia) de Byk-Gulden;

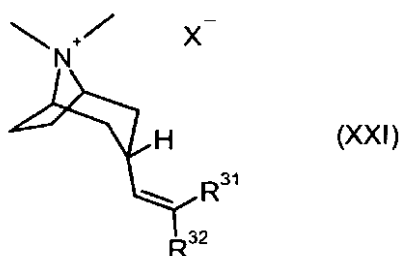
Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*, 10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/L1M565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T2585. Otros posibles inhibidores de PDE-4 e inhibidores mixtos de PDE3/PDE4 incluyen los indicados en el documento WO01/13953, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia.

Son agentes anticolinérgicos adecuados los compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ y M₂. Los compuestos ilustrativos incluyen los alcaloides de las plantas de belladona ilustrados por compuestos similares a atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos se administran normalmente como una sal, al ser aminas terciarias. Estos fármacos, particularmente las formas de sal, se pueden adquirir fácilmente en varias fuentes comerciales o se pueden preparar a partir de datos de la bibliografía, a saber:

Atropina - CAS-51-55-8 o CAS-51-48-1 (forma anhidra), sulfato de atropina - CAS-5908-99-6; óxido de atropina - CAS-4438-22-6 o su sal de HCl - CAS-4574-60-1 y nitrato de metilatropina - CAS-52-88-0; homatropina - CAS-87-00-3, sal bromhidrato - CAS-51-56-9, sal metilbromuro - CAS-80-49-9; hiosciamina (*d,l*) - CAS-101-31-5, sal bromhidrato - CAS-306-03-6 y sal sulfato - CAS-6835-16-1; y escopolamina - CAS-51-34-3, sal bromhidrato - CAS-6533-68-2, sal metilbromuro - CAS-155-41-9.

Los anticolinérgicos adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, ipratropio (por ejemplo, en forma del bromuro), comercializado bajo el nombre Atrovent, oxitropio (por ejemplo, en forma del bromuro) y tiotropio (por ejemplo, en forma del bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de interés: metantelina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS 50-34-9), metilbromuro de anisotropina o Valpin 50 (CAS 80-50-2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolato (patente de Estados Unidos 2.918.408), cloruro de tridihexetilo (Pathilone, CAS-4310-35-4), y metilsulfato de hexociclo (Tral, CAS-115-63-9). Véase también el clorhidrato de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), clorhidrato de trihexifenidilo (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116 o metoctramina y los compuestos desvelados en el documento WO 01/04118, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia.

Otros agentes anticolinérgicos adecuados incluyen compuestos de fórmula (XXI), que se divulgan en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/487981:



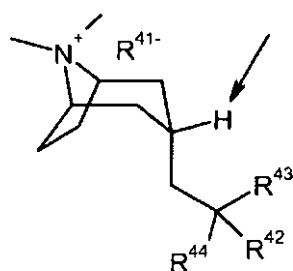
en la que la orientación preferida de la cadena alquilo unida al anillo tropano es endo;

R³¹ y R³² están seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste grupos alquilo inferiores de cadena lineal o ramificada que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienilo, 2-piridilo, fenilo, fenilo sustituido con un grupo alquilo que exceden 4 átomos de carbono y fenilo sustituido con un grupo alcoxi excede 4 átomos de carbono; X⁻ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N.

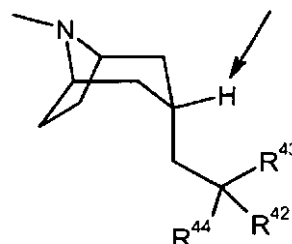
X⁻ puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencenosulfonato y tolueno sulfonato, incluyendo, por ejemplo:

bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tienileténil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-difenileténil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
4-metilbencenosulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difenileténil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano; y/o
bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano.

Los agentes anticolinérgicos adecuados adicionales incluyen compuestos de fórmula (XXII) o (XXIII), que se desvelan en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/511009:



(XXII)



(XXIII)

en las que:
el átomo de H indicado está en la posición exo;

R^{41} representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N., R^{41} puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencenosulfonato y toluenosulfonato;
 R^{42} y R^{43} están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo inferiores de cadena lineal o ramificada (que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que tiene de 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquil-alquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, heterocicloalquilalquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R^{44} está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil(C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-arilo, alquil (C₁-C₆)-heteroarilo, -OR⁴⁵, -CH₂OR⁴⁵, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R⁴⁶, -CO₂R⁴⁷, -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁴⁷)SO₂R⁴⁵, -SO₂N(R⁴⁷)(R⁴⁵), -CON(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CH₂N(R⁴⁸)CO(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)SO₂(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)CO₂(R⁴⁵), -CH₂N(R⁴⁸)CONH(R⁴⁷);
 R^{45} está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-arilo, alquil (C₁-C₆)-heteroarilo;
 R^{46} está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-arilo, alquil (C₁-C₆)-heteroarilo;
 R^{47} y R^{48} están seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-arilo y alquil (C₁-C₆)-heteroarilo.

Los ejemplos representativos incluidos son:

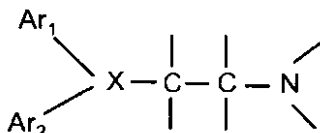
Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
(Endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
Ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;
Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
Bromuro (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
N-Bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
Yoduro (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
1-Bencil-3-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
1-Etil-3-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
N-3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
N-3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;
Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
N-3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
N-3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o
Bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano.

Los compuestos preferidos útiles en la presente invención incluyen:

Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
Bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
Yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano; y/o

Bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano.

Las antihistaminas adecuadas (también denominadas antagonistas del receptor de H_1) incluyen uno cualquiera o más los numerosos antagonistas conocidos que inhiben receptores de H_1 , y son seguros para su uso en seres humanos. Todos son inhibidores competitivos y reversibles de la interacción de histamina con receptores de H_1 . La mayoría de estos inhibidores, en su mayor parte antagonistas de primera generación, tienen una estructura principal que puede representarse por la siguiente fórmula,:



Esta estructura generalizada representa tres tipos de antihistamínicos disponibles generalmente: etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas. Adicionalmente, otros antihistamínicos de primera generación incluyen los que se pueden caracterizar basándose en piperizina y fenotiazinas. Los antagonistas de segunda generación, que son no sedantes, tienen una relación similar estructura-actividad ya que retienen el grupo etileno central (las alquilaminas) o imitan el grupo de amina terciaria con piperazina o piperidina. Son ejemplos de antagonistas los siguientes:

Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, clorhidrato de difenilhidramina y dimenhidrinato.

Etilendiaminas: maleato de pirilamina, tripelenamina HCl y citrato de tripelenamina.

Alquilaminas: clorfeniramina y sus sales, tales como la sal maleato y acrivastina.

Piperazinas: hidroxizina HCl, pamoato de hidroxizina, ciclizina HCl, lactato de ciclizina, meclizina HCl y cetirizina HCl.

Piperidinas: astemizol, levocabastina HCl, loratadina o su análogo descarboetoxi y clorhidrato de terfenadina y fexofenadina u otra sal farmacéuticamente aceptable.

El clorhidrato de azelastina es otro antagonista del receptor H_1 que se puede usar en combinación con un inhibidor de PDE4.

Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente se pueden presentar de forma conveniente para uso en forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo fisiológicamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

Ejemplos biológicos

Los efectos inhibidores de citocinas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar mediante los siguientes ensayos *in vitro*:

Los ensayos de interleucina-1 (IL-1 beta), interleucina-8 (IL-8), y factor de necrosis tumoral (TNF alfa) se conocen bien en la técnica y se pueden encontrar en varias publicaciones y patentes. Ensayos adecuados ilustrativos para uso en la presente memoria son descritos por Adams y col., documento US 5.593.992, cuya divulgación se incorpora por referencia en su totalidad.

Se reconoce que los ensayos respectivos en la presente memoria se han desarrollado múltiples veces para compuestos particulares de Fórmula (I) o (Ia), etc., como se describe en la presente memoria. La determinación de la actividad, como se informa en estos ensayos, estará basada en una media o mediana de estos valores.

Interleucina-1 (IL-1)

Se aíslan monocitos de sangre periférica y se purifican a partir de preparaciones de sangre fresca de donantes voluntarios o a partir de capas leucocitarias de banco de sangre, de acuerdo con el procedimiento de Colotta y col. J Immunol, 132, 936 (1984), u otro procedimiento adecuado tal como selección positiva usando perlas CD 14+ MACS. Estos monocitos (1×10^6) se siembran en placas de 24, 48, 96 o 384 pocillos a una concentración de 1-2 millones/ml por pocillo. Se permite que las células se adhieran durante 2 horas, después de lo cual las células no adherentes se pueden retirar mediante lavado suave. Después se añaden compuestos de ensayo a las células durante 1 h antes de la adición de lipopolisacárido (50 - 200 ng/ml) y los cultivos se incuban a 37°C durante 24 h más. Al final de este período, los sobrenadantes de cultivo se retiran y se aclaran de células y de todos los desechos celulares. Después se determinan los niveles de IL-1 beta en el sobrenadante sin células mediante inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) u otro procedimiento basado en anticuerpos.

Ensayo de TNF *in vivo*:

- (1) Griswold y col, Drugs Under Exp. And Clinical Res., XIX (6), 243-248 (1993), o
 (2) Boehm, y col, Journal of Medicinal Chemistry 39, 3929-3937 (1996) cuyas divulgaciones se incorporan por referencia en la presente memoria en su totalidad.

5 Producción de TNF α inducida por LPS en ratones y ratas

Con el fin de evaluar la inhibición *in vivo* de la producción de TNF α inducida por LPS en roedores, se inyecta LPS tanto a ratas como a ratones.

Procedimiento de ratón

- Se tratan previamente (durante 30 minutos) ratones macho Balb/c de Charles River Laboratories con compuesto o vehículo. Después del tiempo de tratamiento previo de 30 min, se proporciona LPS (lipopolisacárido de *Escherichia coli* serotipo 055-B5, Sigma Chemical Co., St Louis, MO) a los ratones a 25 ug/ratón en 25 ul de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) por vía intraperitoneal. Dos horas más tarde, los ratones se sacrifican mediante inhalación de CO₂ y se recogen muestras de sangre mediante desangramiento en tubos de recolección de sangre heparinizados y se almacenan en hielo. Las muestras de sangre se centrifugan y el plasma se recoge y se almacena a -20°C hasta el ensayo para determinar el TNF α mediante ELISA.

Procedimiento de rata

- Se tratan previamente ratas Lewis macho de Charles River Laboratories a diversos tiempos con compuesto o vehículo. Después de un tiempo de tratamiento previo determinado, se proporciona LPS (lipopolisacárido de *Escherichia coli* serotipo 055-B5, Sigma Chemical Co., St Louis, MO) a las ratas a 3,0 mg/kg por vía intraperitoneal. Las ratas se sacrifican mediante inhalación de CO₂ y la sangre completa heparinizada se recoge a partir de cada rata mediante punción cardíaca 90 minutos después de la inyección de LPS. Las muestras de sangre se centrifugan y el plasma se recoge para análisis mediante ELISA para determinar los niveles de TNF α .

Procedimiento ELISA

- Los niveles de TNF α se midieron usando un ELISA de sándwich, Olivera y col., Circ. Shosck, 37, 301-306, (1992), cuya divulgación se incorpora por referencia en su totalidad en la presente memoria, usando un anticuerpo monoclonal de hámster anti-TNF α murino (Genzyme, Boston, MA) como anticuerpo de captura y un anticuerpo policlonal de conejo anti-TNF α murino (Genzyme) como el segundo anticuerpo. Para la detección, se añadió un anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con peroxidasa (Pierce, Rockford, IL) seguido de un sustrato para peroxidasa (1 mg/ml de ortofenilendiamina con peróxido de urea al 1%). Los niveles de TNF α en las muestras de plasma de cada animal se calcularon a partir de una curva patrón generada con TNF α murino recombinante (Genzyme).

Producción de citocinas estimulada por LPS en sangre completa humana

- Ensayo: se prepararon concentraciones de compuesto de ensayo a concentraciones 10 X y se preparó LPS a 1 ug/ml (conc. final de 50 ng/ml de LPS) y se añadieron en volúmenes de 50 ul a tubos eppendorf de 1,5 ml. La sangre completa humana heparinizada se obtuvo a partir de voluntarios sanos y se distribuyó en tubos eppendorf o placas multipocillo que contenían compuestos y LPS en volúmenes de 0,2-0,4 ml y los tubos se incubaron a 37°C. En algunos estudios, el compuesto se incubó con sangre durante un periodo de hasta 30 min antes de la adición de LPS. A continuación de una incubación de 4 horas, los tubos o placas se centrifugaron para retirar las células y el plasma se extrajo y se congeló a -80°C.

- Medición de citocinas: IL-1beta y/o TNF α se cuantificaron usando un ELISA estandarizado o una tecnología similar. Las concentraciones de IL-1 beta o TNF α se determinaron a partir de curvas patrón de la citocina apropiada y los valores de CI₅₀ para el compuesto de ensayo (concentración que inhibía el 50% de la producción de citocina estimulada por LPS) se calcularon mediante análisis de regresión lineal.

Resultados

- Los compuestos se considerarían activos en este ensayo si demostraran un valor de CI₅₀ de menos de 10 uM hasta aproximadamente una CI₅₀ de menos de 0,0001 uM.

Ensayo de quinas CSBP/p38:

- Este ensayo mide la transferencia catalizada por CSBP/p38 de ³²P desde [a-³²P]ATP a un resto de treonina en un péptido derivado del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (T669) con la siguiente secuencia: KRELVEPL7PSGEAPNQALLR (restos 661-681). (Véase Gallagher y col., "Regulation of Stress Induced Cytokine Production by Pyridinyl Imidazoles: Inhibition of CSBP Kinase", BioOrganic & Medicinal Chemistry, 1997, 5, 49-64).

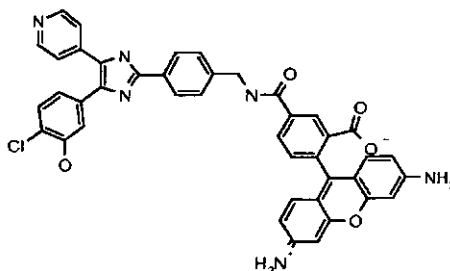
Las reacciones se llevaron a cabo en una placa de 96 pocillos de fondo redondo (de Corning) en un volumen de 30 ml. Las reacciones contenían (en concentración final): Hepes 25 mM, pH 7,5; $MgCl_2$ 8 mM; ATP 0,17 mM (la $K_{m[ATP]}$ de p38 (véase Lee y col., Nature 300, n72 págs. 639-746 (dic. 1994)); 2,5 uCi de $[\gamma\text{-}^{32}P]$ ATP; ortovanadato de sodio 0,2 mM; DTT 1 mM; BSA al 0,1%; glicerol al 10%; péptido T669 0,67 mM; y 2-4 nM p38 purificada y activada y expresada en levadura. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de $[\gamma\text{-}^{32}P]$ Mg/ATP y se incubaron durante 25 min a 37°C. Los inhibidores (disueltos en DMSO) se incubaron con la mezcla de reacción en hielo durante 30 minutos antes de añadir el 32P-ATP. La concentración final de DMSO fue del 0,16%. Las reacciones se terminaron añadiendo 10 μ l de ácido fosfórico 0,3 M y el péptido fosforilado se aisló de las reacciones capturándolo en filtros de fosfo celulosa p81. Los filtros se lavaron con ácidos fosfóricos 75 mM, y el 32P incorporado se cuantificó usando un contador de centelleo beta. En estas condiciones, la actividad específica de p38 fue 400-450 pmol/pmol de enzima y la actividad fue lineal durante hasta 2 horas de incubación. Los valores de actividad de quinasa se obtuvieron después de restar los valores generados en ausencia del sustrato, que fueron el 10-15% de los valores totales.

Ensayo de unión de quinasa de anisotropía de fluorescencia-volumen estándar

Se incuban la enzima quinasa, un ligando fluorescente y una concentración variable del compuesto de ensayo hasta alcanzar el equilibrio termodinámico en condiciones tales que, en ausencia de compuestos de ensayo, el ligando fluorescente se une a la enzima de forma significativa (>50%) y, en presencia de una concentración suficiente ($> 10 \times K_i$) de un inhibidor potente, la anisotropía del ligando fluorescente no unido es mediblemente diferente del valor unido.

La concentración de enzima quinasa preferentemente sería $\geq 2 \times K_i$. La concentración de ligando fluorescente necesaria dependerá de la instrumentación usada y de las propiedades fluorescentes y fisicoquímicas. La concentración usada tiene que ser inferior a la concentración de enzima quinasa y preferentemente menor que la mitad de la concentración de la enzima quinasa.

El ligando fluorescente es el siguiente compuesto:



que se obtiene a partir de 5-[2-(4-aminometilfenil)-5-piridin-4-il]-1H-imidazol-4-il]-2-clorofenol y verde de rodamina.

Se expresó p38 α humana recombinante como una proteína marcada con GST. Para activar esta proteína, se incubó p38 α inactivada 3,5 μ M en Tris-HCl 50 mM pH 7,5, EGTA 0,1 mM, 2-mercaptoetanol al 0,1%, vanadato sódico 0,1 mM, MgAc 10 mM, ATP 0,1 mM con MBP-MKK6 DD 200 nM a 30 grados durante 30 min. A continuación de la activación, p38 α se purificó nuevamente y la actividad se evaluó usando un ensayo de unión a filtro estándar.

Protocolo: Todos los componentes se disuelven en tampón de composición HEPES 62,5 mM, pH 7,5, CHAPS 1,25 mM, DTT 1 mM, $MgCl_2$ 12,5 mM con concentraciones finales de p38 α 12 nM y ligando fluorescente 5 nM. Se añaden 30 μ l de esta mezcla de reacción a pocillos que contienen 1 μ l de diversas concentraciones de compuesto de ensayo (0,28 nM - 16,6 μ M final) o vehículo de DMSO (3% final) en placas de microtitulación negras de 384 pocillos NUNC y se equilibró durante 30-60 min a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se lee en Molecular Devices Acquest (excitación 485 nm/emisión 535 nm).

Definiciones:

K_i = constante de disociación de la unión del inhibidor

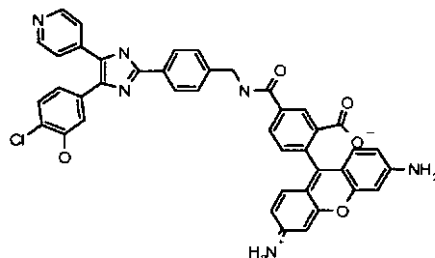
K_f = constante de disociación de la unión del ligando fluorescente

Ensayo de volumen bajo de unión a quinasa de anisotropía de fluorescencia

Se incuban la enzima quinasa, el ligando fluorescente y una concentración variable del compuesto de ensayo para alcanzar el equilibrio termodinámico en tales condiciones que, en ausencia de compuestos de ensayo, el ligando fluorescente se une significativamente (>50%) a la enzima y, en presencia de una concentración suficiente ($> 10 \times K_i$) de un inhibidor potente, la anisotropía del ligando fluorescente no unido es diferente de forma medible del valor unido.

La concentración de enzima quinasa preferentemente será $2 \times K_i$. La concentración de ligando fluorescente necesaria dependerá de la instrumentación usada y las propiedades fluorescentes y fisicoquímicas. La concentración usada tiene que ser menor que la concentración de enzima quinasa y preferentemente menor que la mitad de la concentración de la enzima quinasa.

- 5 El ligando fluorescente es el siguiente compuesto:



que se obtiene a partir de 5-[2-(4-aminometilfenil)-5-piridin-4-il]-1H-imidazol-4-il]-2-clorofenol y verde de rodamina.

- 10 Se expresó p38 α humana recombinante como una proteína marcada con GST. Para activar esta proteína, se incubó p38 α inactivado 3,5 μ M en Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, EGTA 0,1 mM, 2-mercaptoetanol al 0,1%, vanadato sódico 0,1 mM, MgAc 10 mM, ATP 0,1 mM con MBP-MKK6 DD 200 nM a 30 grados durante 30 min. A continuación de la activación, p38 α se purificó nuevamente y la actividad se ensayó usando un ensayo de unión a filtro estándar.

- 15 Protocolo: Todos los componentes se disuelven en tampón de composición HEPES 62,5 mM, pH 7,5, CHAPS 1,25 mM, DTT 1 mM, MgCl₂ 12,5 mM con concentraciones finales de p38 α 12 nM y ligando fluorescente 5 nM. Se añaden 30 μ l de esta mezcla de reacción a pocillos que contienen 0,1 μ l de diversas concentraciones de compuesto de ensayo (0,02 nM - 25 μ M final) o vehículo de DMSO (1,7% final) en placa de microtitulación negra de 384 pocillos de volumen bajo Greiner y se equilibran durante 30-60 min a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se lee en Molecular Devices Acquest (excitación 485 nm/emisión 535 nm).

K_i = constante de disociación de unión del inhibidor

K_f = constante de disociación de la unión del ligando fluorescente

- 20 Debe hacerse notar que existen dos formatos de ensayo mostrados anteriormente para el ensayo de unión a quinasa de anisotropía de fluorescencia. La única diferencia entre estos dos ensayos es el volumen usado y el tipo de placa. Se ha demostrado que no existe diferencia de potencia entre los dos formatos y que los ensayos se consideran equivalentes. Los resultados descritos en la presente memoria se pueden haber realizado en cualquier formato de ensayo y no se diferencia con cuál de ellos.

25 Resultados

Los compuestos se consideran activos en el presente ensayo si demuestran una pCI50 de más de 4,6 hasta aproximadamente una pCI50 de 9,0.

Ensayo de TR-FRET

Ensayo estándar de quinasa de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo

- 30 Se expresó p38 α humana recombinante como una proteína marcada con His. Para activar esta proteína, se incubó p38 α inactivada 3 μ M en Hepes 200 mM pH 7,4, NaCl 625 mM, DTT 1 mM con MKK6 activo 27 nM (Upstate), ATP 1 mM y MgCl₂ 10 mM. La actividad de la p38 α activada por MKK6 se evaluó usando un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET).

- 35 Se añadieron GST-ATF2 biotinilado (restos 19-96, 400 nM final), ATP (125 M final) y MgCl₂ (5 mM final) en tampón de ensayo (HEPES 40 mM pH 7,4, DTT 1 mM) a pocillos que contenían 1 μ l de diversas concentraciones de compuesto o vehículo DMSO (3% final) en una placa negra de 384 pocillos NUNC. La reacción se inició mediante la adición de p38 activada con MKK6 (100 pM final) para dar un volumen total de 30 μ l. La reacción se incubó durante 120 minutos a temperatura ambiente y después se terminó mediante la adición de 15 μ l de EDTA 100 mM pH 7,4. Se añadió reactivo de detección (15 μ l) en tampón (HEPES 100 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, BSA al 0,1 % p/v, DTT 1 mM) que contenía anticuerpo policlonal antifosfotreonina-ATF2-71 (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, Estados Unidos) marcado con quelato de europio W-1024 (Wallac OY, Turku, Finlandia) y estreptavidina marcada con APC (Prozyme, San Leandro, California, Estados Unidos) y la reacción se incubó posteriormente durante 60 minutos a temperatura ambiente. El grado de fosforilación de GST-ATF2 se midió usando un lector de placas Packard Discovery (Perkin-Elmer Life Sciences, Pangbourne, RU) como una relación de señal entre la señal de transferencia de energía de 665 nm específica y la señal de 620 nm de europio de referencia.
- 45

Ensayo de volumen bajo de quinasa de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo

Se expresó p38 α humana recombinante como una proteína marcada con His. Para activar esta proteína, se incubó p38 α inactivada 3 μ M en Hepes 200 mM pH 7,4, NaCl 625 mM, DTT 1 mM con MKK6 activo 27 nM (Upstate), ATP 1 mM y MgCl₂ 10 mM. La actividad de la p38 α activada por MKK6 se evaluó usando un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET).

Se añadieron GST-ATF2 biotinilado (restos 19-96, 400 nM final), ATP (125 μ M final) y MgCl₂ (5 mM final) en tampón de ensayo (HEPES 40 mM pH 7,4, DTT 1 mM) a pocillos que contenían 0,1 μ l de diversas concentraciones de compuesto o vehículo DMSO (1,7% final) en una placa negra de 384 pocillos NUNC. La reacción se inició mediante la adición de p38 activada con MKK6 (100 pM final) para dar un volumen total de 6 μ l. La reacción se incubó durante 120 minutos a temperatura ambiente y después se terminó mediante la adición de 3 μ l de reactivo de detección en un tampón (HEPES 100 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, BSA al 0,1 % p/v, DTT 1 mM) que contenía anticuerpo policlonal antifosfotreonina-ATF2-71 (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, Estados Unidos) marcado con quelato de europio W-1024 (Wallac OY, Turku, Finlandia) y estreptavidina marcada con APC (Prozyme, San Leandro, California, Estados Unidos). La reacción se incubó adicionalmente durante 60 minutos a temperatura ambiente. El grado de fosforilación de GST-ATF2 se midió usando un lector de placas BMG Rubystar (BMG, RU) como una relación de señal entre la señal de transferencia de energía de 665 nm específica y la señal de 620 nm de europio de referencia.

Hay que hacer notar que existen dos formatos de ensayo mostrados anteriormente para el ensayo de quinasa de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo. La única diferencia entre estos dos ensayos es el volumen usado y el tipo de placa. Se ha demostrado que no existe diferencia de potencia entre los dos formatos y que los ensayos se consideran equivalentes. Los resultados descritos en la presente memoria se pueden haber realizado en cualquier formato de ensayo y no se diferencia con cuál de ellos.

Resultados

Los compuestos se consideran activos en este ensayo si demuestran una pCl₅₀ de más de 4,6 hasta aproximadamente una pCl₅₀ de más de 10,0.

El compuesto del Ejemplo 185 es activo en este ensayo.

Para los fines de la presente memoria, el ensayo de HTRF y el ensayo de unión a quinasa de anisotropía de fluorescencia:

pCl ₅₀	Cl ₅₀ (nM)	Cl ₅₀ (μ M)
4,00	100,000,0	100
5,00	100,000,0	10
6,00	1,000,0	1
7,00	100,0	0,1
8,00	10,0	0,01
9,00	1,0	0,001
10,00	0,1	0,0001

Producción de IL-8 estimulada por TNF a partir de neutrófilos humanos

El efecto de compuestos de ensayo sobre la producción de IL-8 estimulada por TNF mediante neutrófilos humanos se mide de la siguiente manera. Los neutrófilos se preparan a partir de sangre obtenida de donantes voluntarios, usando procedimientos convencionales. La sangre se recoge en jeringas heparinizadas y se depositan capas sobre Histopaque (30 ml/20 ml). A continuación de la centrifugación, el sedimento de glóbulos rojos se resuspende en PBS y se purifica sobre un gradiente de dextrano. Los glóbulos rojos se lisan con agua durante 40 s, los granulocitos restantes se recogen por centrifugación y se resuspenden a $1,5 \times 10^6$ células/ml. Las células se añaden (0,5-1 ml) a placas de 48 pocillos que ya contenían compuesto a concentración final 1.000X en DMSO puro o DMSO al 10% en RPMI1640 con FBS al 10%. Se usa TNF (concentración final 100 ng/ml) como estímulo. Las células se incuban durante aproximadamente 20 h a 37°C con CO₂ al 5 %. Los niveles de IL-8 en el sobrenadante sin células se determinan mediante ELISA de tipo sándwich y se calcula la inhibición con relación a un control con DMPO pero sin compuesto.

Resultados

Los compuestos se considerarían activos en este ensayo si demostraran una CI50 de menos de 10 μ M hasta aproximadamente una CI50 de menos de 0,0001 μ M y se seleccionaron a concentraciones de hasta 10 nM.

El compuesto del Ejemplo 185 se ensayó en el ensayo anterior y se descubrió que era activo.

5 Modelo de neutrofilia de LPS en rata

El efecto de los compuestos sobre la afluencia de neutrófilos al pulmón en ratas expuestas a LPS se evalúa de la siguiente manera. El compuesto de ensayo se suspende en una de las siguientes soluciones: tween/PBS 80 al 0,5%, tween 80/solución salina al 0,5%, EtOH/solución salina al 10% (con el pH ajustado a 2,0, o 8,0 con HCl o sin ajustar), solución salina a pH 2,0, 6,5 u 8,0, Tragacanto al 0,5%, DMSO al 1%/Encapsin al 20%/solución salina Tragacanto al 5% acidificado. Se puede ayudar al procedimiento de suspensión mediante el uso de un homogeneizador de vidrio. Para administración intratecal, los animales se anestesian con isoflurano inhalado y se ponen en posición supina, la tráquea se intuba con una aguja de sonda de acero (38,1 mm (1,5 pulgadas), calibre 22, bola pequeña) o un Penn-Century Microsprayer Aerosolizer (modelo IA-1B) y se administran 200 μ l de solución de dosificación. Los animales se supervisan visualmente durante el proceso de recuperación, lo cual ocurre típicamente a los 2 minutos. Se observa que los compuestos de ensayo se pueden administrar alternativamente a través del micropulverizador en una combinación de polvo seco con un excipiente adecuado, tal como lactosa.

Las ratas tratadas con compuesto o vehículo (tratamiento previo de 15 min - 24 h) se exponen a un aerosol de LPS (100 μ g/ml) durante 15 min. Cuatro horas más tarde, las ratas se sacrifican con pentobarbital (100 mg/kg, i.p.) y las vías respiratorias se lavan con 5 lavados de 5 ml de solución salina tamponada con fosfato. Las células recogidas se tiñen (Diffquick) y se realiza el recuento para determinar los datos de linfocitos totales y diferenciales. En un estudio típico, los macrófagos representan el 40-70% de las células totales y las células polimorfonucleares el 30-60% de las células totales. La inhibición de los niveles de neutrófilos con relación a los controles sin compuesto se calcula en base a los recuentos diferenciales.

El ensayo tiene condiciones variables, tales como concentración, tiempo de tratamiento previo, forma del compuesto (cristalina, amorfa, sales, micronizado) y una aplicación húmeda o seca del compuesto.

Los datos se obtienen como % de inhibición usando una concentración y tiempo de pretratamiento particulares. Aunque se observó que varios de los compuestos eran estadísticamente no significativos ($p > 0,05$), se espera que tras la repetición del ensayo con concentraciones crecientes y/o un cambio en el tiempo de tratamiento previo, algunos de ellos pueden alcanzar significado estadístico ($p < 0,05$).

30 TNF- α en ensayo de lesión cerebral traumática

Este ensayo proporciona el examen de la expresión de ARNm de factor de necrosis tumoral en regiones específicas del cerebro después de una lesión cerebral traumática (LCT) por percusión de fluido lateral inducida experimentalmente en ratas. Debido a que el TNF- α es capaz de inducir factor de crecimiento nervioso (NGF) y estimular la liberación de otras citocinas a partir de astrocitos activados, esta alteración post-traumática en la expresión génica de TNF- α juega un papel importante tanto en la respuesta aguda como en la respuesta regenerativa a un traumatismo del SNC. Se puede encontrar un ensayo adecuado en el documento WO 97/35856 cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia.

Modelo de lesión del SNC para ARNm de IL-1 β

Este ensayo caracteriza la expresión regional de ARNm de interleucina-1 β (IL-1 β) en regiones específicas del cerebro después de una lesión cerebral traumática (LCT) por percusión de fluido lateral inducida experimentalmente en ratas. Los resultados de estos ensayos indican que después de la LCT, la expresión temporal de ARNm de IL-1 β está estimulada regionalmente en regiones cerebrales específicas. Estos cambios regionales en las citocinas, tales como IL-1 β juegan un papel en las secuelas patológicas o regenerativas post-traumáticas de la lesión cerebral. Se puede encontrar un ensayo adecuado en el documento WO 97/35856 cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia.

Ensayo de angiogénesis:

En el documento WO 97/32583, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia, se describe un ensayo para determinación de la angiogénesis inflamatoria que puede usarse para mostrar que la inhibición de citocinas detendrá la destrucción de tejidos debida a una proliferación excesiva o inapropiada de vasos sanguíneos.

50 Ensayo de rinovirus/gripe:

Las líneas celulares, serotipo 39 de rinovirus, y virus gripal A/PR/8/34 se adquirieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC). Las células BEAS-2B se cultivaron de acuerdo con la instrucciones proporcionadas por la ATCC usando BEGM (medio de crecimiento epitelial bronquial) adquirido en Clonetics Corp. Los cultivos de células

HELA usados para la detección y titulación del virus se mantuvieron en medio esencial mínimo de Eagle que contiene suero bobino fetal al 10%, 1-glutamina 2 mM y tampón 10 HEPES mM (MEM).

En estos estudios, se usó una modificación del procedimiento indicado por Subauste y col., mencionado anteriormente, para la infección *in vitro* de células epiteliales bronquiales humanas con rinovirus. Se cultivaron células BEAS-2B (2×10^5 /pocillo) en pocillos revestidos con colágeno durante 24 horas antes de la infección con rinovirus. Se añadió rinovirus de serotipo 39 a los cultivos celulares durante una incubación de una hora a 34°C, después de lo cual el inóculo se reemplazó con medio nuevo y los cultivos se incubaron durante 72 horas adicionales a 34°C. Los sobrenadantes recogidos a las 72 horas después de la infección se ensayaron para determinar la concentración de proteína citocina mediante ELISA usando kits disponibles en el mercado (R&D Systems). También se determinó la producción de virus a partir de sobrenadantes de cultivo usando un ensayo de microtitulación en cultivos de células HELA (Subauste y col., mencionado anteriormente, 1995). En cultivos tratados con inhibidores de quinasa p38, se añadió fármaco 30 minutos antes de la infección. Se prepararon reservas de compuestos en DMSO (fármaco 10 mM) y se almacenaron a -20°C.

Para la detección de la quinasa p38, los cultivos se incubaron en medio basal sin factores de crecimiento ni aditivos para reducir los niveles endógenos de quinasa p38 activada. Las células se recogieron en diversos puntos de tiempo después de la adición de rinovirus. La detección de la quinasa p38 fosforilada en tirosina mediante inmunotransferencia se analizó mediante un kit disponible en el mercado y se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante (PhosphoPlus p38 MAPK Antibody Kit: New England BioLabs Inc.).

En algunos experimentos, se infectaron células BEAS-2B con un virus gripal (cepa A/PR/8/34) en lugar de rinovirus. Los sobrenadantes de cultivo se recogieron 48 y 72 horas después de la infección y se ensayaron mediante ELISA para determinar las citocinas como se ha descrito anteriormente.

Células y virus: Se cultivó virus de la gripe A/PR/8/34 subtipo H1N1 (Colección Americana de Cultivos Tipo VR-95, Rockville, MD) en la cavidad alantoidea de huevos de pollo de 10 días de edad. A continuación de la incubación a 37°C y refrigeración durante 2,5 horas a 4°C, se recogió el líquido alantoideo, se combinó y se centrifugó (1.000 rcf; 15 min; 4°C) para retirar las células. El sobrenadante se dividió en alícuotas y se almacenó a -70°C. El título del cultivo de reserva de virus fue $1,0 \times 10^{10}$ Dosis Infecciosas de Cultivo de Tejido/ml (DICT₅₀)

Procedimiento de inoculación: Se obtuvieron cuatro ratones de seis semanas de edad hembra Balb/cAnNcrI Br en Charles River, Raleigh, NC. Los animales se infectaron por vía intranasal. Los ratones se anestesiaron mediante inyección intraperitoneal de ketamina (40 mg/kg; Fort Dodge Labs, Fort Dodge, Ia) y Xilazina (5 mg/kg; Miles, Shawnee Mission, Ks) y después se inocularon con 100 DICT50 de PR8 diluido en PBS en 20 µl. Los animales se observaron diariamente para determinar los signos de infección. Todos los estudios animales se aprobaron por el Comité de Cuidado y Uso Animal Institucional de SmitKline Beecham Pharmaceuticals.

Titulación de virus: En diversos momentos después de la infección, los animales se sacrificaron y los pulmones se recogieron asépticamente. Los tejidos se homogeneizaron en viales que contenían perlas de vidrio de 1 micrómetro (Biospec Products, Bartlesville, OK) y 1 ml de medio esencial mínimo de Eagle. El desecho celular se eliminó mediante centrifugación a 1.000 rcf durante 15 minutos a 4°C y los sobrenadantes se diluyeron en serie en células de riñón canino Madin-Darby (MDCK). Después de 5 días de incubación a 37°C (5% de CO₂), se añadieron 50 µl de glóbulos rojos de pollo al 0,5% por pocillo y la aglutinación se leyó después de 1 hora a temperatura ambiente. El título de virus se expresa como dosis infecciosa de cultivo de tejidos del 50% (DICT₅₀) calculada mediante regresión logística.

ELISA: Los niveles de citocinas se midieron mediante un ELISA cuantitativo usando kits disponibles en el mercado. Se homogeneizaron muestras de oído usando un triturador de tejidos en PBS. Los desechos celulares se eliminaron mediante centrifugación a 14.000 rpm durante 5 minutos. Las concentraciones de citocina y los umbrales se determinaron como se describe por el fabricante; IL-6, IFN-γ y KC (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Ensayo de Mieloperoxidasa: La actividad de la mieloperoxidasa (MPO) se determinó cinéticamente como se describe por Bradley y col. (1982). En resumen, se homogeneizó cornea de conejo en Bromuro de Hexadecil Trimetil-Ammonio (HTAB) (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo) que se había disuelto en tampón de fosfato de potasio 0,5 M (J.T. Baker Scientific, Phillipsburg, NJ). A continuación de homogeneización, las muestras se sometieron a congelación-descongelación-sonicación (Cole-Parmer 8853, Cole-Parmer, Vernon Hills, Il) 3 veces. Las suspensiones posteriormente se aclararon mediante centrifugación a 12.500 x g durante 15 minutos a 4°C. La actividad enzimática de MPO se determinó mediante cambio colorimétrico en absorbancia durante una reacción de diclorhidrato de O-dianisidina (ODI) 0,175 mg/ml (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo) con peróxido de hidrógeno al 0,0002% (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo). Las mediciones se realizaron usando un Beckman Du 640 Spectrophotometer (Fullerton, Ca.) provisto de un dispositivo de control de temperatura. Se añadieron 50 µl del material que se tenía que ensayar a 950 µl de ODI y se midió el cambio en absorbancia a una longitud de onda de 460 nm durante 2 minutos a 25°C.

Pletismografía de cuerpo entero: Se pusieron ratones infectados con virus de la gripe en una caja de pletismografía de cuerpo entero con un volumen interno de aproximadamente 350 ml. Se aplicó un flujo de aire

desviado de un l/min a la caja y se midieron los cambios de flujo y se registraron con un sistema de adquisición de datos y análisis respiratorio Buxco XA (Buxco Electronics, Sharon, CT). Se dejó que los animales se aclimataran a la caja de pletismografía durante 2 min antes de registrar los datos de flujo de aire. Las mediciones de las vías respiratorias se calcularon como Penh (pausa potenciada). Previamente se ha mostrado que Penh es un índice de obstrucción de las vías respiratorias y se correlaciona con una presión intrapleurar aumentada. El algoritmo para el cálculo de Penh es el siguiente: $Penh = [(tiempo\ espiratorio/tiempo\ de\ relajación) - 1] \times (pico\ de\ flujo\ espiratorio/pico\ de\ flujo\ inspiratorio)$ donde el tiempo de relajación es la cantidad de tiempo necesaria para espirar el 70% del volumen tidal.

Determinación de saturación de oxígeno arterial. Se usó un oxímetro de pulso manual veterinario Nonin 8500V con sensor lingual (Nonin Medical, Inc., Plymouth MN) para determinar la saturación de oxígeno arterial diaria %SpO2 como se ha descrito (Sidwell y col. 1992 Antimicrobial Agents and Chemoterapy 36: 473-476).

Pueden encontrarse datos y modificaciones de ensayo adicionales en el documento PCT/US00/25386, (WO 01/19322) presentado el 15 de septiembre de 2000.

La descripción anterior desvela completamente la invención incluyendo realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones desveladas específicamente en la presente memoria están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención hasta su mayor alcance. Las realizaciones de la invención en las cuales se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen de la siguiente manera.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CALLAHAN, James F. BOEHM, Jeffrey C. COOPER, Anthony William James LIVIA, Stefano NEVINS, Neysa WAN, Zehong NORTON, Beth A.

<120> COMPUESTOS NOVEDOSOS

<130> PU61314

<140> 11/388.968

<141> 24-03-2006

<150> 60/665.315

<151> 25-03-2005

<160> 1

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

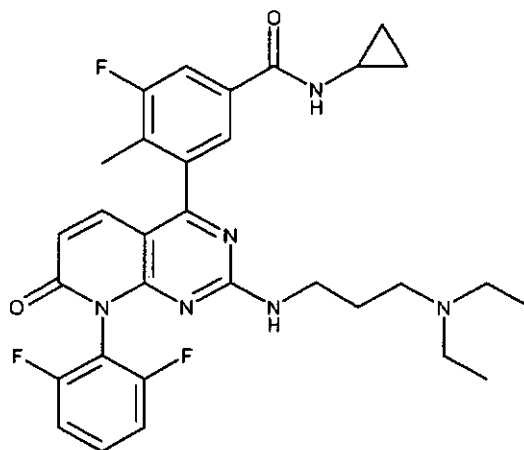
<223> Péptido Derivado del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

<400> 1

Lys	Arg	Glu	Leu	Val	Glu	Pro	Leu	Thr	Pro	Ser	Gly	Glu	Ala	Pro	Asn
1				5					10					15	
Gln	Ala	Leu	Leu	Arg											
				20											

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es N-ciclopropil-3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida o una sal del mismo



2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, adaptada para administración por medios intravenosos, intramusculares, subcutáneos, intranasales, inhalación oral, intrarrectales, intravaginales o intraperitoneales.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, adaptada para inhalación oral o nasal.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, adaptada para administración tópica.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que dicho excipiente es un diluyente.
7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento, incluyendo la profilaxis, de una enfermedad mediada por quinasa CSBP/RK/p38.
8. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, incluyendo la profilaxis, de una enfermedad mediada por quinasa CSBP/RK/p38.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad mediada por quinasa CSBP/RK/p38 es artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis de rubéola, sinovitis aguda, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, malaria cerebral, meningitis, ictus isquémico y hemorrágico, neurotraumatismo/lesión craneal cerrada, asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, osteoporosis, reestenosis, lesión por reperfusión cardíaca, cerebral y renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de bypass arterial coronario con injerto (BACI), trombosis, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica, diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, reacción de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad neurodegenerativa, degeneración muscular, aterosclerosis, retinopatía diabética, degeneración macular, crecimiento y metástasis tumoral, enfermedad angiogénica, neumonía inducida por gripe, eccema, dermatitis por contacto, psoriasis, quemaduras solares o conjuntivitis.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad mediada por quinasa CSBP/RK/p38 es septicemia gram negativa.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad mediada por quinasa CSBP/RK/p38 es enfermedad intestinal inflamatoria.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad mediada por quinasa CSBP/RK/p38 es artritis de rubéola, sinovitis aguda, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis o artritis gotosa en un mamífero en necesidad del mismo.