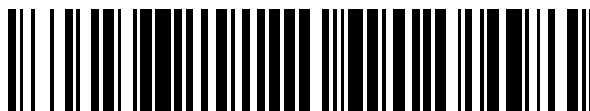


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 591**

51 Int. Cl.:

C07D 239/22 (2006.01)
C07D 239/54 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2008 E 08831873 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2222646**

54 Título: **Derivado de uracilo o timina para el tratamiento de la hepatitis C**

30 Prioridad:

17.09.2007 US 972877 P
13.09.2008 US 96791

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

08.04.2014

73 Titular/es:

ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau, BS

72 Inventor/es:

WAGNER, ROLF; TUFANO, MICHAEL D.;
STEWART, KENT D.; ROCKWAY, TODD W.;
RANDOLPH, JOHN T.; PRATT, JOHN K. ;
MOTTER, CHRISTOPHER E.;
MARING, CLARENCE J. ;
LONGENECKER, KENTON L.; LIU, YAYA;
LIU, DACHUN; KRUEGER, ALLAN C.;
KATI, WARREN M.; HUTCHINSON, DOUGLAS K.;
HUANG, PEGGY P.; FLENTGE, CHARLES A.;
DONNER, PAMELA L.; DEGOEY, DAVID A.;
BETEBENNER, DAVID A.; BARNES, DAVID M.;
CHEN, SHUANG; FRANCZYK II, THADDEUS S.;
GAO, YI; HAIGHT, ANTHONY R.;
HENGEVELD, JOHN E.; HENRY, RODGER F.;
KOTECKI, BRIAN J.; LOU, XIAOCHUN;
SARRIS, KATHY y ZHANG, GEOFF G. Z.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 453 591 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

Derivado de uracilo o timina para el tratamiento de la hepatitis C

5 **Campo de la invención**

Esta invención se dirige a: (a) compuestos y sus sales que, entre otros, son útiles como inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC); (b) intermediarios útiles para la preparación de dichos compuestos y sales; (c) composiciones que incluyen dichos compuestos y sales; (d) métodos para preparar dichos intermediarios, compuestos, sales y composiciones; (e) métodos de utilización de dichos compuestos, sales y composiciones, y (f) kits que contienen dichos compuestos, sales y composiciones.

Antecedentes de la invención

15 La hepatitis C es una enfermedad vírica infecciosa transmitida por la sangre que está causada por un virus hepatotrópico llamado VHC. Se conocen hasta la fecha al menos seis genotipos diferentes del VHC (con varios subtipos dentro de cada genotipo). En Norteamérica, predomina el genotipo 1a del VHC, seguido de los genotipos 1b, 2a, 2b y 3a del VHC. En los Estados Unidos, los genotipos 1, 2 y 3 del VHC son los más comunes, teniendo aproximadamente un 80% de los pacientes con hepatitis C el genotipo 1 del VHC. En Europa, el genotipo 1b del VHC es predominante, seguido de los genotipos 2a, 2b, 2c y 3a del VHC. Los genotipos 4 y 5 del VHC se encuentran casi exclusivamente en África. Tal como se discute más adelante, el genotipo del VHC del paciente es clínicamente importante para determinar la respuesta potencial del paciente a la terapia y la duración requerida de dicha terapia.

25 Una infección por VHC puede causar inflamación del hígado (hepatitis), que con frecuencia es asintomática, pero la hepatitis crónica subsiguiente puede dar como resultado cirrosis del hígado (cicatrización fibrótica del hígado), cáncer de hígado y/o fallo hepático. La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 170 millones de personas en todo el mundo están crónicamente infectadas con el VHC, y de aproximadamente tres a aproximadamente cuatro millones de personas adquieren la infección a nivel global cada año. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, aproximadamente cuatro millones de personas en los Estados Unidos están infectadas con el VHC. La coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es común, y los índices de infección por VHC entre las poblaciones positivas al VIH son mayores.

35 Existe una pequeña posibilidad de eliminar el virus espontáneamente, pero la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica no lo eliminarán sin tratamiento. Las indicaciones para el tratamiento típicamente incluyen una infección por VHC probada y pruebas de función hepática anormales persistentes. Hay dos regímenes de tratamiento primariamente utilizados para tratar la hepatitis C: monoterapia (usando un agente interferón - ya sea un interferón "convencional" o uno pegilado de acción más prolongada) y la terapia de combinación (usando un agente interferón y ribavirina). El interferón, que se inyecta en el torrente sanguíneo, funciona reforzando la respuesta inmune al VHC, y la ribavirina, que se toma por vía oral, se piensa que funciona evitando la replicación del VHC. Tomada sola, la ribavirina no suprime los niveles de VHC de manera efectiva, pero una combinación de interferón/ribavirina es más efectiva que el interferón solo. Típicamente, la hepatitis C es tratada con una combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina durante un período de 24 ó 48 semanas, dependiendo del genotipo del VHC.

45 El objetivo del tratamiento es una respuesta vírica mantenida -- lo que significa que el VHC no es medible en la sangre después de completarse la terapia. Después del tratamiento con una combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina, se producen índices de curación mantenida (respuesta vírica mantenida) de aproximadamente un 75% o mejores en personas con los genotipos 2 y 3 del VHC en 24 semanas de tratamiento, de aproximadamente un 50% en aquellas que tienen el genotipo 1 del VHC en 48 semanas de tratamiento y de aproximadamente un 65% en aquellas que tienen el genotipo 4 del VHC en 48 semanas de tratamiento.

55 El tratamiento puede ser físicamente exigente, particularmente para aquellas personas con historia previa de abuso de fármacos o de alcohol, ya que tanto el interferón como la ribavirina tienen numerosos efectos colaterales. Como efectos colaterales comunes asociados al interferón, se incluyen síntomas de tipo influenza, fatiga extrema, náusea, pérdida de apetito, problemas de tiroides, alto nivel de azúcar en sangre, pérdida de cabello y reacciones cutáneas en el sitio de inyección. Como posibles efectos colaterales serios asociados al interferón, se incluyen psicosis (v.g., conducta suicida), problemas cardíacos (v.g., ataque cardíaco, baja presión sanguínea), daños en otros órganos internos, problemas sanguíneos (v.g., recuentos sanguíneos peligrosamente bajos) y enfermedad autoinmune nueva o que empeora (v.g., artritis reumatoide). Como efectos colaterales asociados a la ribavirina, se incluyen anemia, fatiga, irritabilidad, erupción cutánea, congestión nasal, sinusitis y tos. La ribavirina puede también causar defectos en el nacimiento, por lo que se debe evitar la gestación en pacientes mujeres y en las parejas femeninas de pacientes varones durante el tratamiento y durante seis meses después de éste.

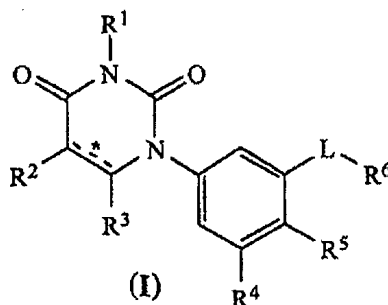
65 Algunos pacientes no completan el tratamiento por los serios efectos colaterales discutidos anteriormente; otros pacientes (no respondedores) continúan teniendo niveles medibles de VHC a pesar del tratamiento, y aún otros pacientes (recidivantes) "eliminan" el virus durante la terapia, pero el virus regresa algún tiempo después de

completarse el régimen de tratamiento. Por lo tanto, continúa habiendo necesidad de compuestos, composiciones y métodos de tratamiento alternativos (usados en combinación con, o en lugar de, un agente interferón y/o ribavirina) para aliviar los síntomas de la hepatitis C, proporcionando así un alivio parcial o completo. Esta invención proporciona compuestos (incluyendo sus sales), composiciones y métodos de tratamiento que generalmente se dirigen a dicha necesidad. Se da una compilación del estado de la técnica relevante para los presentes inhibidores del VHC en la literatura siguiente:

De Francesco Raffaele *et al.*: "Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C", NATURE, vol. 436, n° 7053, 18 de agosto de 2005, páginas 953-960; Francesco Raffaele *et al.*, "Approaching a new era for hepatitis C virus therapy: inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase", ANTIVIRAL RESEARCH, vol. 58, 1 de enero de 2003, páginas 1-16; Mathé Christophe *et al.*: "L-nucleoside enantiomers as antiviral drugs: a mini-review", ANTIVIRAL RESEARCH, vol. 71, n° 2-3, septiembre de 2006, páginas 276-281.

Resumen de la invención

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



En la fórmula I:

$\text{---}^*\text{---}$ es seleccionado entre el grupo consistente en un enlace sencillo carbono-carbono y un doble enlace carbono-carbono;

R¹ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo;

R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, halo, hidroxilo, metilo, ciclopropilo y ciclobutilo;

R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, halo, oxo y metilo;

R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

(a) el amino, aminocarbonilo y aminosulfonilo están eventualmente substituidos con:

(1) uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo, o

(2) dos substituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo, y

(b) el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi y alquilsulfonilo están eventualmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

el amino está eventualmente substituido con:

(1) uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliilalquilo y heterocicliilalquilo, o

(2) dos substituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo, y

(c) el carbociclilo y el heterociclilo están eventualmente substituidos con hasta tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

el amino está eventualmente substituido con:

(1) uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo,

carbociclilalquilo y heterociclilalquilo, o

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

5 R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquilsulfonilo, carbocicilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y halo;

L es $CC\equiv C$;

10 R^6 es seleccionado entre el grupo consistente en C_5 - C_6 carbociclilo, heterociclilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 2 anillos fusionados y carbociclilo de 2 anillos fusionados, donde cada uno de tales sustituyentes está eventualmente substituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J y R^K ;

cada R^E es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, amino, imino, azido y aldehído, donde:

15 el amino está eventualmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino;

cada R^F es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino, donde:

20 cada uno de dichos sustituyentes está eventualmente substituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxilo, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

25 el amino, imino, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo y heterociclilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo y alquiloxi, donde

30 la porción amino del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino;

35 cada R^G es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbociclilo y heterociclilo, donde:

40 cada uno de dichos sustituyentes está eventualmente substituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, carboxilo, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

45 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo y alquinoilsulfonilo;

cada R^H es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo y alquinoilsulfonilo, donde:

50 cada uno de dichos sustituyentes está eventualmente substituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxilo, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

55 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo y alquinoilsulfonilo;

60 cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclicarbonilo y heterociclicarbonilo, donde:

65 (a) el alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo y alquinoilcarbonilo están eventualmente substituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxilo, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y

aminocarbonilo, y

(b) el aminocarbonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino, donde:

el carbociclilo y heterociclilo están eventualmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, alquilo y oxo;

cada R_J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino y alquinilsulfonilaminoimino, donde:

(a) la porción amino de dichos substituyentes está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloalquilo y alquilsulfonilo, donde:

(1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están eventualmente substituidas con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo;

(b) la porción alquilo, alquenilo y alquinilo de dichos substituyentes está eventualmente substituida con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, donde:

el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi y alquiniloxi, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxilos;

(c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos substituyentes están eventualmente substituidas con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido y amino, donde:

el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo; y

cada R_K es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo, donde:

(a) el alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo están eventualmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloalquilo, alqueniloalquilo, alquiniloalquilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo; y

(b) el aminosulfonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo.

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

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

Esta invención se dirige también a kits que contienen uno o más compuestos y/o sales de la invención y, eventualmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Esta invención se dirige también a métodos de utilización de los compuestos, sales, composiciones y/o kits de la invención para, por ejemplo, inhibir la replicación de un virus ARN (incluyendo el VHC) o tratar una enfermedad tratable mediante la inhibición de la ácido ribonucleico (ARN) polimerasa del VHC (incluyendo la hepatitis C).

5 Esta invención se dirige también a una utilización de uno o más compuestos y/o sales de la invención para preparar un medicamento. El medicamento puede eventualmente incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar la hepatitis C.

10 Otros beneficios de la invención de los Solicitantes resultarán evidentes para un experto en la técnica tras la lectura de esta solicitud de patente.

Descripción detallada de la invención

15 Esta descripción detallada está únicamente destinada a familiarizar a otros expertos en la técnica con la invención de los Solicitantes, sus principios y su aplicación práctica, de tal modo que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, en la manera en que mejor se adecúen a los requerimientos de un uso particular. Esta descripción y sus ejemplos específicos tienen fines meramente ilustrativos. Esta invención, por lo tanto, no se limita a las realizaciones descritas en esta solicitud de patente y puede ser modificada de diversas formas.

20 A. Definiciones

El término "alquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que típicamente contiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, más típicamente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluso más típicamente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Como ejemplos de dichos sustituyentes, se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo. Como en esta definición, a lo largo de esta descripción detallada los Solicitantes han proporcionado ejemplos ilustrativos. La provisión de dichos ejemplos ilustrativos no debería ser interpretada como si los ejemplos ilustrativos proporcionados fueran las únicas opciones disponibles para un experto en la técnica.

El término "alqueno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y típicamente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluso más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Como ejemplos de dichos sustituyentes, se incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

El término "alquino" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y típicamente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluso más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Como ejemplos de dichos sustituyentes, se incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

El término "carbociclilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalqueno") o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de anillo de carbono ("átomos de anillo" son los átomos que se unen entre sí para formar el anillo o anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser un solo anillo, que típicamente contiene de 3 a 6 átomos de anillo. Como ejemplos de dichos carbociclicos de un solo anillo, se incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. Un carbociclilo puede ser alternativamente 2 ó 3 anillos fusionados entre sí, tal como naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantrenilo y decalinilo.

El término "cicloalquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de anillo de carbono. Un cicloalquilo puede ser un sólo anillo de carbono, que típicamente contiene de 3 a 6 átomos de anillo de carbono. Como ejemplos de cicloalquilos de un solo anillo, se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un cicloalquilo puede ser alternativamente 2 ó 3 anillos de carbonos fusionados entre sí, tal como decalinilo.

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

En algunos casos, se indica el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (*v.g.*, alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo) mediante el prefijo "C_x-C_y-", donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Así, por ejemplo, "C₁-C₆ alquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que

contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para ilustrar más, C₃-C₆ cicloalquilo significa un anillo de hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de anillo de carbono.

5 El término "hidrógeno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un radical hidrógeno y puede ser representado como -H.

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

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

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

15 El término "ceto" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un radical oxo y puede ser representado como =O.

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

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

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

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

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

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

35 Si se describe un sustituyente como "sustituido", un radical no hidrógeno ocupa el lugar del radical hidrógeno sobre un carbono o un nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un radical no hidrógeno ocupa el lugar de un radical hidrógeno sobre el sustituyente alquilo. Para ilustrarlo, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical fluoro y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales fluoro. Tendría que reconocerse que, si hay más de una sustitución sobre un sustituyente, cada radical no hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique algo diferente).

40 Si se describe un sustituyente como "eventualmente sustituido", el sustituyente puede estar o bien (1) sin substituir, o bien (2) sustituido. Si se describe un sustituyente como eventualmente sustituido con hasta un número particular de radicales no hidrógeno, ese sustituyente puede estar o bien (1) sin substituir, o bien (2) sustituido por hasta ese número particular de radicales no hidrógeno o por hasta el número máximo de posiciones sustituibles sobre el sustituyente, lo que quiera que sea menor. Así, por ejemplo, si se describe un sustituyente como un heteroarilo eventualmente sustituido con hasta 3 radicales no hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría eventualmente sustituido por hasta sólo tantos radicales no hidrógeno como posiciones sustituibles tiene el heteroarilo. Para ilustrarlo, el tetrazolilo (que tiene sólo una posición sustituible) estaría eventualmente sustituido con hasta un radical no hidrógeno. Para ilustrarlo aún más, si se describe un nitrógeno amino como eventualmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, entonces un nitrógeno amino primario estaría eventualmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, mientras que un nitrógeno amino secundario estaría eventualmente sustituido con hasta sólo 1 radical no hidrógeno.

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

55 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que se une el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno independientemente seleccionados. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo en el que se ha reemplazado al menos un radical hidrógeno con un radical halógeno. Como ejemplos de haloalquilos, se incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Habría que reconocer que, si un sustituyente está sustituido por más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique algo diferente).

65 El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno sobre el sustituyente al que se une el prefijo está reemplazado por radicales halógeno independientemente seleccionados, es decir, que cada radical hidrógeno sobre el sustituyente está reemplazado por un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo típicamente identificará el radical halógeno. Así, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno sobre el sustituyente al que se une el prefijo está sustituido por un radical de flúor. Para ilustrarlo, el

término "perfluoroalquilo" significa un sustituyente alquilo donde un radical de flúor ocupa el lugar de cada radical hidrógeno.

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

5

El término "aminocarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-NH₂.

El término "oxi" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente éter y puede ser representado como -O-.

10

El término "alcoxi" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente alquil éter, es decir, -O-alquilo. Como ejemplos de dicho sustituyente, se incluyen metoxi (-O-CH₃), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi.

15

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

El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-alquil-NH₂.

20

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

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

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

25

El término "carbocicliclalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-alquilcarbociclilo.

De forma similar, el término "heterocicliclalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-alquilheterociclilo.

30

El término "carbociclicloxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-O-carbociclilo.

El término "carbocicliclcoxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-O-alquilcarbociclilo.

35

El término "tío" o "tía" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente tiaéter, es decir, un sustituyente éter donde un átomo de azufre divalente ocupa el lugar del átomo de oxígeno del éter. Dicho sustituyente puede ser representado como -S-. Así, por ejemplo, "alquiltioalquilo" significa alquil-S-alquilo (alquilsulfanilalquilo).

40

El término "tiol" o "sulfhidrilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente sulfhidrilo y puede ser representado como -SH.

45

El término "(tiocarbonilo)" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa a carbonilo donde el átomo de oxígeno ha sido reemplazado por un azufre. Dicho sustituyente puede ser representado como -C(S)-.

El término "sulfonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -S(O)₂-.

50

El término "aminosulfonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -S(O)₂-NH₂.

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

55

El término "heterociclilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa una estructura de anillo saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir, "heterocicloalqueno") o completamente insaturada (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos de anillo. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), siendo el resto de los átomos del anillo independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre.

60

Un heterociclilo puede ser un solo anillo, que típicamente contiene de 3 a 7 átomos de anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos de anillo e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos de anillo. Como ejemplos de heterociclicos de un solo anillo, se incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo) o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo,

65

oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo) o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluyendo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluyendo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

Un heterociclilo puede ser alternativamente 2 ó 3 anillos fusionados entre sí, tal como, por ejemplo, indolizínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]piridinilo, pirido[3,2-b]piridinilo, o pirido [4,3-b]piridinilo) y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclos de anillos fusionados incluyen heterociclos benzofusionados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indoleninilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluyendo cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo) y benzisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzisoxazinilo o 1,4-benzisoxazinilo).

El término heterociclilo "de 2 anillos fusionados" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o arílico que contiene 2 anillos fusionados. Como ejemplos de heterociclos de 2 anillos fusionados, se incluyen indolizínilo, quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzoxazolilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

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

Un prefijo unido a un sustituyente de múltiples componentes sólo se aplica al primer componente. Para ilustrarlo, el término "alquilocicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, el prefijo C₁-C₆ en C₁-C₆-alquilocicloalquilo significa que el componente alquilo del alquilocicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C₁-C₆ no describe el componente cicloalquilo. Para ilustrarlo aún más, el prefijo "halo" en haloalcoxilquilo indica que sólo el componente alcoxi del sustituyente alcoxilquilo está substituido con uno o más radicales halógeno. Si se puede producir substitución con halógenos alternativa o adicionalmente en el componente alquilo, el sustituyente sería descrito en lugar de ello como "alcoxilquilo substituido con halógeno", más que como "haloalcoxilquilo". Y finalmente, si la substitución con halógenos sólo puede ocurrir en el componente alquilo, el sustituyente sería descrito en su lugar como "alcoxihaloalquilo".

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

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

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

Cuando se usa una fórmula química para describir un elemento de unión entre otros dos elementos de una estructura química representada, el guión que está más a la izquierda del sustituyente indica la porción del sustituyente que se une al elemento de la izquierda en la estructura representada. El guión que está más a la derecha, por otro lado, indica la porción del sustituyente que se une al elemento de la derecha en la estructura representada. Para ilustrarlo, si la estructura química representada es X-L-Y y se describe L como -C(O)-N(H)-, entonces la fórmula química sería X-C(O)-N(H)-Y.

En relación al uso de las palabras "comprenden" o "comprende" o "que comprende(n)" en esta solicitud de patente (incluyendo las reivindicaciones), los Solicitantes indican que, a menos que el contexto requiera algo diferente, esas palabras son utilizadas sobre la base y el claro entendimiento de que se han de interpretar de manera inclusiva, más que exclusiva, y que los Solicitantes pretenden que cada una de esas palabras sea así interpretada al interpretar esta solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones que se dan más adelante.

Se ha utilizado el programa ChemDraw para generar los nombres de compuestos en esta solicitud de patente.

El término "amorfo", tal como se aplica a un compuesto, se refiere a un estado sólido en el que las moléculas del compuesto están presentes en una organización desordenada y no forman una red cristalina o celda unitaria distinguible. Cuando se le somete a difracción del polvo por rayos X, un compuesto amorfo no produce ningún pico cristalino característico.

El término "forma cristalina", tal como se aplica a un compuesto, se refiere a un estado sólido en el que las moléculas del compuesto se organizan para formar una red cristalina distinguible (i) que comprende celdas unitarias distinguibles y (ii) que da picos de patrón de difracción cuando se la somete a radiación de rayos X.

El término "pureza", a menos que se califique de un modo diferente, significa la pureza química de un compuesto según un ensayo de HPLC convencional.

El término "pureza de fase" significa la pureza en estado sólido de un compuesto con respecto a una forma cristalina o amorfa particular del compuesto según se determina por métodos analíticos de difracción del polvo por rayos X.

El término "puro de fase" se refiere a la pureza con respecto a otras formas de estado sólido del compuesto y no implica necesariamente un alto grado de pureza química con respecto a otros compuestos.

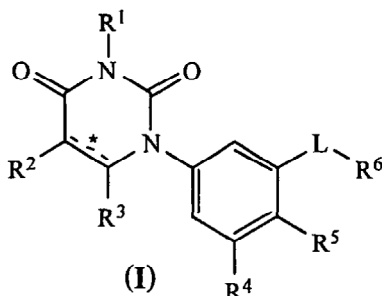
El término "PXRD" significa difracción del polvo por rayos X.

El término "TGA" significa análisis termogravimétrico.

El término "DSC" significa calorimetría de barrido diferencial.

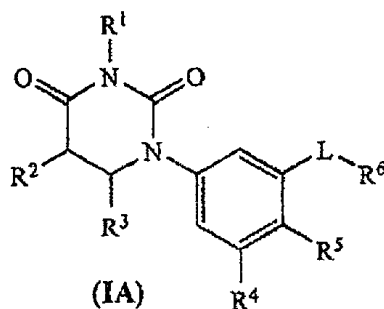
B. Compuestos.

Esta invención se dirige, en parte, a compuestos que son derivados feniluracilo que se corresponden en estructura a la fórmula I:

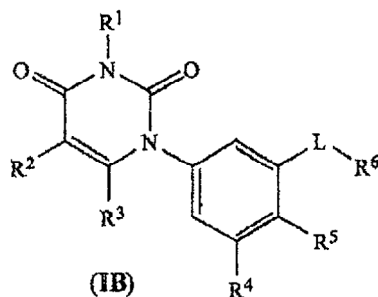


En estos compuestos, $\overset{*}{=}$ es seleccionado entre el grupo consistente en un enlace sencillo carbono-carbono y un doble enlace carbono-carbono.

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



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



B1. Substituyente R¹

5 R¹ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo.

En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

10 En algunas realizaciones, R¹ es metilo.

Cuando R¹ es un grupo protector de nitrógeno, los compuestos son útiles como intermediarios para la preparación de compuestos de fórmula I. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados para preparar compuestos de fórmula I son conocidos para los expertos en la técnica.

15 *B2. Substituyente R²*

R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, halo, hidroxilo, metilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

20 En algunas realizaciones, R² es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R² es halo. En algunas de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en fluoro y cloro. En otras de tales realizaciones, R² es fluoro. En aún otras de tales realizaciones, R² es cloro. En aún otras de tales realizaciones, R² es bromo. En otras de tales realizaciones, R² es yodo.

25 En algunas realizaciones, R² es hidroxilo.

En algunas realizaciones, R² es metilo.

30 En algunas realizaciones, R² es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R² es ciclobutilo.

35 En algunas realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, hidroxilo y halo. En algunas de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, hidroxilo, fluoro y cloro. En otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, hidroxilo y fluoro. En aún otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, hidroxilo y cloro. En aún otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, hidroxilo y bromo. En otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, hidroxilo y yodo.

40 En algunas realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo y halo. En algunas de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, fluoro y cloro. En otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo y fluoro. En aún otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo y cloro. En aún otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo y bromo. En otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo y yodo.

50 En algunas realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y halo. En algunas de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro y cloro. En otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y fluoro. En aún otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y cloro. En aún otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y bromo. En otras de tales realizaciones, R² es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y yodo.

55

B3. Substituyente R³

5 R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, halo, oxo y metilo. En algunas de tales realizaciones, R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, oxo y metilo. En otras de tales realizaciones, R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, cloro, oxo y metilo. En aún otras de tales realizaciones, R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, bromo, oxo y metilo. En aún otras de tales realizaciones, R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, yodo, oxo y metilo.

10 En algunas realizaciones, R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, halo y oxo. En algunas de tales realizaciones, R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro y oxo. En otras de tales realizaciones, R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, cloro y oxo. En aún otras de tales realizaciones, R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, bromo y oxo. En aún otras de tales realizaciones, R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, yodo y oxo.

15 En algunas realizaciones, R³ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo.

En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno.

20 En algunas realizaciones, R³ es metilo.

En algunas realizaciones, R³ es oxo.

25 En algunas realizaciones, R³ es halo. En algunas de tales realizaciones, R³ es fluoro. En otras de tales realizaciones, R³ es cloro. En aún otras de tales realizaciones, R³ es bromo. En otras de tales realizaciones, R³ es yodo.

B4. Substituyente R⁴

30 R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

(a) el amino, aminocarbonilo y aminosulfonilo están eventualmente substituidos con:

35 (1) uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo, o

(2) dos substituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo;

(b) el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi y alquilsulfonilo están eventualmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

40 el amino está eventualmente substituido con:

45 (1) uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo, o

(2) dos substituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo, y

(c) el carbociclilo y el heterociclilo están eventualmente substituidos con hasta tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo,

donde:

55 el amino está eventualmente substituido con:

(1) uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo, o

(2) dos substituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo.

60 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

65 el amino, aminocarbonilo y aminosulfonilo están eventualmente substituidos con:

- (1) uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo, o
 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo.

5 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

10 el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi y alquilsulfonilo están eventualmente substituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

el amino está eventualmente substituido con:

15 (1) uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo, o
 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo.

20 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

25 el carbociclilo y el heterociclilo están eventualmente substituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

el amino está eventualmente substituido con:

30 (1) uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo, o
 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo.

35 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

(a) el amino, aminocarbonilo y aminosulfonilo están eventualmente substituidos con:

40 (1) uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo, o
 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo; y

45 (b) el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo están eventualmente substituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, carbociclilo y heterociclilo, donde el amino está eventualmente substituido con:

50 (1) uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo, o
 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo.

55 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

el amino, aminocarbonilo y aminosulfonilo están eventualmente substituidos con:

60 (1) uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo, o
 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo.

65 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y

heterociclilo, donde:

el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo están eventualmente substituidos con hasta tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, carbociclilo y heterociclilo, donde el amino está eventualmente substituido con:

- (1) uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo, o
- (2) dos substituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo.

En algunas realizaciones, R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en halo, C_1-C_4 -alquilo, C_2-C_4 -alquenilo, C_2-C_4 -alquinilo, amino, C_1-C_4 -alquilsulfonilo, C_3-C_6 -carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde:

- (a) el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo;
- (b) el C_1-C_4 -alquilo, C_2-C_4 -alquenilo y C_2-C_4 -alquinilo están eventualmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo, y
- (c) el C_3-C_6 -carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están eventualmente substituidos con hasta tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo y amino, donde:

el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo.

En algunas realizaciones, R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en C_1-C_4 -alquilo, C_2-C_4 -alquenilo, C_2-C_4 -alquinilo, amino, C_1-C_4 -alquilsulfonilo, C_3-C_6 -carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde:

- (a) el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo;
- (b) el C_1-C_4 -alquilo, C_2-C_4 -alquenilo y C_2-C_4 -alquinilo están eventualmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo, y
- (c) el C_3-C_6 -carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están eventualmente substituidos con hasta tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo y amino, donde:

el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo.

En algunas realizaciones, R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en halo, C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_6 -carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde:

- (a) el C_1-C_4 -alquilo está eventualmente substituido con hasta tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo y
- (b) el C_3-C_6 -carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están eventualmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, halo y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en halo, C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_6 -carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde:

- (a) el C_1-C_4 -alquilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo y
- (b) el C_3-C_6 -carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están eventualmente substituidos con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, halo y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_6 -carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde:

- (a) el C_1-C_4 -alquilo está eventualmente substituido con hasta tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo y
- (b) el C_3-C_6 -carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están eventualmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, halo y

alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, *terc*-butilo, C₃-C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde:

5 el C₃-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están eventualmente substituidos con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, halo y alquilsulfonilamino.

10 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en *terc*-butilo, C₃-C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde:

el C₃-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están eventualmente substituidos con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, halo y alquilsulfonilamino.

15 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, haloalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alquiloalquilo, trimetilsililalquinilo, alquilcarbociclilo, carbociclilo, alquilheterociclilo, heterociclilo, halocarbociclilo, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilo.

20 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo.

25 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo, C₂-C₄-alquinilo, amino, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₃-C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo, C₂-C₄-alquinilo, amino, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo, C₂-C₄-alquinilo, amino, C₁-C₄-alquilsulfonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

30 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo, C₂-C₄-alquinilo, amino, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₃-C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo, C₂-C₄-alquinilo, amino, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo, C₂-C₄-alquinilo, amino, C₁-C₄-alquilsulfonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

35 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, C₁-C₄-alquilo, C₃-C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, C₁-C₄-alquilo, C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, C₁-C₄-alquilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

40 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en C₁-C₄-alquilo, C₃-C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en C₁-C₄-alquilo, C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en C₁-C₄-alquilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

45 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, *terc*-butilo, C₃-C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, *terc*-butilo, C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, *terc*-butilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

50 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en *terc*-butilo, C₃-C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en *terc*-butilo, C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en *terc*-butilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

55 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en C₃-C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de tales realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

Como carbociclicos adecuados para las anteriores realizaciones, se incluyen, por ejemplo, ciclopropilo y fenilo.

Como heterociclicos adecuados para las anteriores realizaciones, se incluyen, por ejemplo, furanilo, tienilo y piridinilo.

65 En algunas realizaciones, R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo y alquiloxi.

En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo.

En algunas realizaciones, R⁴ es *terc*-butilo.

5 **B5. Substituyente R⁵**

R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alquiloxi, alquenoxi, alquinoxi, alquilsulfonilo, carbocicilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y halo.

- 10 En algunas realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y halo. En algunas de tales realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y fluoro. En otras de tales realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y fluoro. En aún otras de tales realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y bromo. En otras de tales realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y yodo.

- 20 En algunas realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y halo. En algunas de tales realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y fluoro. En otras de tales realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y cloro. En aún otras de tales realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y bromo. En otras de tales realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y yodo.

- 25 En algunas realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo y alquiloxi. En algunas de tales realizaciones, R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y etoxi.

En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno.

- 30 En algunas realizaciones, R⁵ es hidroxilo.

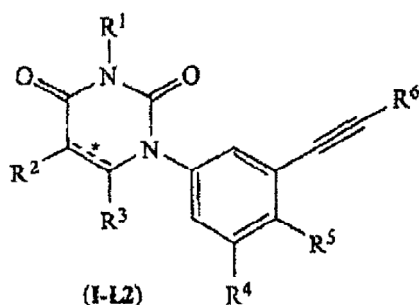
En algunas realizaciones, R⁵ es alquiloxi.

En algunas realizaciones, R⁵ es metoxi.

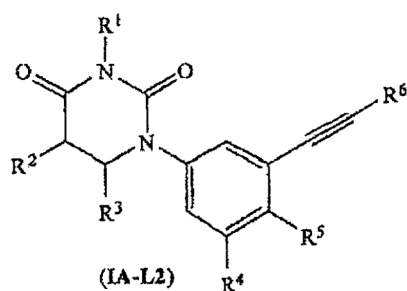
- 35 En algunas realizaciones, R⁵ es etoxi.

B6. Substituyente L

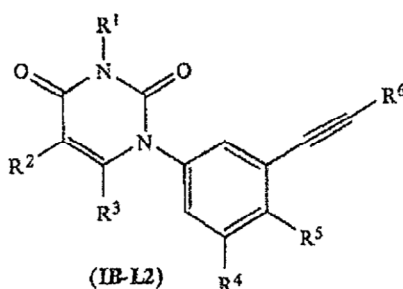
- 40 L es C≡C. Los compuestos de fórmula I se corresponden en estructura a la fórmula I-L2:



- 45 En algunas de tales realizaciones, los compuestos se corresponden en estructura a IA-L2:



En otras de tales realizaciones, los compuestos se corresponden en estructura a la fórmula IB-L2:



5

B12. Substituyente R^6

- 10 R^6 es seleccionado entre el grupo consistente en C₅-C₆-carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde cada uno de tales substituyentes está eventualmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K, donde R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K son como se describe a continuación. En algunas de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros no están substituidos. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En otras de
- 15 tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en R^E, R^F y R^J. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en R^F y R^J. En otras de tales
- 20 realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con R^J. En aún otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En aún otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^I, R^J y R^K. En aún otras de tales
- 25 realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F y R^J. En aún otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^F y R^J. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F y R^J. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^F y R^J. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F y R^J. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están substituidos con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^F y R^J.
- 30
- 35
- 40
- 45 En algunas realizaciones, R⁶ es C₅-C₆-carbociclilo eventualmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En algunas de tales

- realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo no está substituido. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo está substituido con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En aún otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo está substituido con dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo está substituido con tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo está substituido con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K.
- En algunas realizaciones, R⁶ es heterociclilo de 5-6 miembros eventualmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En algunas de tales realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros no está substituido. En otras de tales realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros está substituido con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En aún otras de tales realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros está substituido con dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros está substituido con tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros está substituido con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K.
- En algunas realizaciones, R⁶ es seleccionado entre el grupo consistente en carbociclilo de 2 anillos fusionados y heterociclilo de 2 anillos fusionados, donde cada uno de tales substituyentes está eventualmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En algunas de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos fusionados y el heterociclilo de 2 anillos fusionados están sin substituir. En otras de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos fusionados y el heterociclilo de 2 anillos fusionados están substituidos con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En aún otras de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos fusionados y el heterociclilo de 2 anillos fusionados están substituidos con dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos fusionados y el heterociclilo de 2 anillos fusionados están substituidos con tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K. En otras de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos fusionados y el heterociclilo de 2 anillos fusionados están substituidos con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K.
- En algunas de las realizaciones anteriores, el C₅-C₆-carbociclilo eventualmente substituido es seleccionado entre el grupo consistente en ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. En algunas de tales realizaciones, el C₅-C₆-carbociclilo eventualmente substituido es fenilo.
- En algunas de las realizaciones anteriores, el C₅-C₆-carbociclilo eventualmente substituido es C₅-carbociclilo. Como ejemplos de C₅-carbociclicos, se incluyen ciclopentilo, ciclopentenilo y ciclopentadienilo.
- En otras de las realizaciones anteriores, el C₅-C₆-carbociclilo eventualmente substituido es C₆-carbociclilo. Como ejemplos de C₆-carbociclicos, se incluyen ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo.
- En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 5-6 miembros eventualmente substituido es seleccionado entre el grupo consistente en furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, dihidrooxazolilo, isoxazolilo, dihidroisoxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxatiolilo, oxatolanilo, triazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatriazolilo, oxatriazolidinilo, dihidrooxadiazolilo, dioxazolidinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, diazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, piperazinilo, triazinilo, dihidrotriazinilo, tetrahidrotriazinilo, triazinanilo, oxazinilo, dihidrooxazinilo, morfolinilo, oxatriazinilo, dihidrooxatriazinilo, oxatriazinanilo, oxadiazinilo, dihidrooxadiazinilo, oxadiazinanilo, tiopiranilo, dihidrotiopiranilo y tetrahidrotiopiranilo.
- En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 5-6 miembros eventualmente substituido es un heterociclilo de 5 miembros. Como ejemplos de dicho heterociclilo de 5 miembros, se incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, dihidrooxazolilo, isoxazolilo, dihidroisoxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxatiolilo, oxatolanilo, triazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatriazolilo, oxatriazolidinilo, dihidrooxadiazolilo y dioxazolidinilo.
- En otras de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 5-6 miembros eventualmente substituido es un heterociclilo de 6 miembros. Como ejemplos de heterociclicos de 6 miembros, se incluyen piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, diazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, piperazinilo, triazinilo, dihidrotriazinilo, tetrahidrotriazinilo,

triazinano, oxazinilo, dihidrooxazinilo, morfolinilo, oxatiazinilo, dihidrooxatiazinilo, oxatiazinano, oxadiazinilo, dihidrooxadiazinilo, oxadiazinano, tiopirano, dihidrotiopirano y tetrahidrotiopirano.

B13. Substituyente R^E

5 Cada R^E es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, amino, imino, azido y aldehído, donde el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino.

10 En algunas realizaciones, cada R^E es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, amino, imino y aldehído, donde el amino está eventualmente substituido con uno o dos alquilos independientemente seleccionados.

15 En algunas realizaciones, cada R^E es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, amino, imino, aldehído y alquilamino.

En algunas realizaciones, cada R^E es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en cloro, fluoro, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, amino, imino, aldehído y alquilamino.

20 En algunas realizaciones, cada R^E es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, amino, imino y azido. En algunas de tales realizaciones, cada R^E es halo. En otras de tales realizaciones, cada R^E es nitro. En aún otras de tales realizaciones, cada R^E es hidroxilo. En aún otras de tales realizaciones, cada R^E es oxo. En aún otras de tales realizaciones, cada R^E es carboxilo. En aún otras de tales realizaciones, cada R^E es ciano. En aún otras de tales realizaciones, cada R^E es amino. En otras de tales realizaciones, cada R^E es imino. En aún otras de tales realizaciones, cada R^E es azido.

En algunas realizaciones, cada R^E es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, amino e imino.

30 *B14. Substituyente R^F*

Cada R^F es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino, donde:

35 cada uno de tales substituyentes está eventualmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxilo, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo y alquilo, donde:

40 el amino, imino, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo y heterociclilo están eventualmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo y alquilo,

donde:

45 la porción amino del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino.

50 En algunas realizaciones, cada R^F es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino, donde:

55 cada uno de tales substituyentes está eventualmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxilo, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo y alquilo, donde:

60 el amino, imino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo y alquilsulfonilamino, donde:

la porción amino del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino.

65 En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^F es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino, donde dichos substituyentes no están substituidos.

En algunas realizaciones, cada R^F es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo, donde:

5 cada uno de tales sustituyentes está eventualmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

10 el amino, imino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino,

donde:

15 la porción amino del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con alquilo.

En algunas realizaciones, cada R^F es un alquilo independientemente seleccionado eventualmente substituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

20 el amino, imino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino, donde:

25 la porción amino del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con alquilo.

En algunas realizaciones, cada R^F es un alquilo independientemente seleccionado eventualmente substituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en carboxi, halo, amino, imino y aminosulfonilo, donde:

30 el amino, imino y aminosulfonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino.

35 En algunas realizaciones, cada R^F es un alquilo independientemente seleccionado eventualmente substituido con amino, donde el amino está eventualmente substituido con alquilsulfonilo.

En algunas realizaciones, cada R^F es un alquilo independientemente seleccionado substituido con amino, donde el amino está substituido con alquilsulfonilo. En algunas de tales realizaciones, cada R^F es metilsulfonilaminometilo.

40 En algunas realizaciones, cada R^F es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo, donde:

45 cada uno de tales sustituyentes está eventualmente substituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo.

50 En algunas realizaciones, cada R^F es alquilo independientemente seleccionado substituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo.

55 *B15. Sustituyente R^G*

Cada R^G es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbociclilo y heterociclilo, donde:

60 cada uno de tales sustituyentes está eventualmente substituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

65 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo,

alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo.

En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^G es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbociclilo y heterociclilo, donde dichos sustituyentes no están substituidos.

5 En algunas realizaciones, cada R^G es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbociclilo y heterociclilo, donde:

10 cada uno de tales sustituyentes está eventualmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

15 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquilsulfonilo.

En algunas de las realizaciones anteriores, el carbociclilo es C_3 - C_6 -carbociclilo.

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

20 *B16. Sustituyente R^H*

Cada R^H es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfoniloxi, alquenilsulfoniloxi y alquinilsulfoniloxi, donde:

25 cada uno de tales sustituyentes está eventualmente substituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquiniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

30 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo.

35 En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^H es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfoniloxi, alquenilsulfoniloxi y alquinilsulfoniloxi, donde dichos sustituyentes no están substituidos.

40 En algunas realizaciones, cada R^H es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquiloxi y alquilsulfoniloxi, donde:

45 cada uno de tales sustituyentes está eventualmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquilsulfonilo.

50 En algunas realizaciones, cada R^H es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquiloxi y alquilsulfoniloxi, donde:

55 cada uno de tales sustituyentes está eventualmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano y aminocarbonilo, donde:

el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquilsulfonilo.

60 En algunas realizaciones, cada R^H es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquiloxi y alquilsulfoniloxi, donde:

65 cada uno de tales sustituyentes está eventualmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano y aminocarbonilo.

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

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

B17. Substituyente R^I

5 Cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo y heterocicililcarbonilo, donde:

10 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo y alquinilcarbonilo están eventualmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbocicilo, heterocicilo, ciano y aminocarbonilo, y

15 (b) el aminocarbonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloalquilo, carbocicilo, heterocicilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino, donde:

el carbocicilo y el heterocicilo están eventualmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, alquilo y oxo.

20 En algunas realizaciones, cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo y heterocicililcarbonilo, donde dichos substituyentes no están substituidos.

25 En algunas realizaciones, cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo y heterocicililcarbonilo, donde:

30 (a) el alquilcarbonilo está eventualmente substituido con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi y aminocarbonilo, y

(b) el aminocarbonilo está eventualmente substituido con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino.

35 En algunas realizaciones, cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

el aminocarbonilo está eventualmente substituido con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino.

40 En algunas realizaciones, cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

45 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo y alquinilcarbonilo están eventualmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbocicilo, heterocicilo, ciano y aminocarbonilo, y

(b) el aminocarbonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilamino.

50 En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo y aminocarbonilo, donde dichos substituyentes no están substituidos.

55 En algunas realizaciones, cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

60 (a) el alquilcarbonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbocicilo, heterocicilo, ciano y aminocarbonilo, y

(b) el aminocarbonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquilsulfonilamino.

65 En algunas realizaciones, cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

(a) el alquilcarbonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente

seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano y aminocarbonilo, y

(b) el aminocarbonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquilsulfonilamino.

5 En algunas realizaciones, cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

10 el alquilcarbonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo.

En algunas realizaciones, cada R^I es alquilcarbonilo independientemente seleccionado.

15 En algunas realizaciones, cada R^I es aminocarbonilo independientemente seleccionado.

B18. Substituyente R^J

20 Cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxycarbonilamino, alqueniloxycarbonilamino, alquiniloxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxycarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino y alquinilsulfonilaminoimino, donde:

25 (a) la porción amino de dichos substituyentes está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxycarbonilo, alquiloxialquilo, alquiloxycarbonilo, alquiloxialquilo y alquilsulfonilo, donde:

30 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están eventualmente substituidas con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido, oxo y amino, y

35 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo;

(b) la porción alquilo, alquenilo y alquinilo de dichos substituyentes está eventualmente substituida con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, donde:

40 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi y alquiniloxi, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxis;

45 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos substituyentes están eventualmente substituidas con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido y amino, donde:

50 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo.

En algunas realizaciones, cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxycarbonilamino, alqueniloxycarbonilamino, alquiniloxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino y alquinilsulfonilaminoimino, donde:

60 (a) la porción amino de dichos substituyentes está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxycarbonilo, alquiloxialquilo, alquiloxycarbonilo, alquiloxialquilo y alquilsulfonilo, donde:

65 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están eventualmente substituidas con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano,

azido, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo;

5 (b) la porción alquilo, alquenilo y alquinilo de dichos substituyentes está eventualmente substituida con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquilo, alquenilo y alquinilo, donde:

10 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo, alquenilo y alquinilo, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxilo;

15 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos substituyentes están eventualmente substituidas con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, nitro, ciano, azido y amino, donde:

20 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo.

25 En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocililsulfonilamino, heterocililsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxilcarbonilamino, alquiniloxilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino y alquinilsulfonilaminoimino, donde dichos substituyentes no están substituidos.

30 En algunas realizaciones, cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocililsulfonilamino, heterocililsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminocarbonilamino y alquilsulfonilaminoimino, donde:

35 (a) la porción amino de dichos substituyentes está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocililalquilo, heterocililalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxilalquilo y alquilsulfonilo, donde:

(1) la porción carbociclilo del carbocililalquilo y la porción heterociclilo del heterocililalquilo están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquilo, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

40 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo;

45 (b) la porción alquilo de dichos substituyentes está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo, alquenilo y alquinilo, donde:

50 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquilo, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxilo;

55 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos substituyentes están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquilo, halo, nitro, ciano y amino, donde:

60 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre alquilo.

65 En algunas realizaciones, cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocililsulfonilamino, heterocililsulfonilamino, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, donde:

(a) la porción amino de dichos substituyentes está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocililalquilo, heterocililalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxilalquilo y alquilsulfonilo, donde:

(1) la porción carbociclilo del carbocililalquilo y la porción heterociclilo del heterocililalquilo están

eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino;

5

(b) la porción alquilo de dichos substituyentes está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, donde:

10 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquiloxi, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxilo;

15 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos substituyentes están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano y amino, donde:

20 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre alquilo.

En algunas realizaciones, cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, donde:

25 la porción amino de dichos substituyentes está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquiloalquilo y alquilsulfonilo, donde:

30 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino.

35

En algunas realizaciones, cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, donde:

40 la porción alquilo del alquilsulfonilamino y del alquilsulfonilaminoimino está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, donde:

45 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquiloxi, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxilo.

En algunas realizaciones, cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, donde:

50

las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos substituyentes están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano y amino.

55 En algunas realizaciones, cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilsulfonilamino y heterocicilsulfonilamino, donde:

60 las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos substituyentes están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano y amino.

En algunas realizaciones, cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilsulfonilamino, alquenoalquiloalquiloalquiloalquiloalquilo y alquilsulfonilaminoimino, donde:

65 (a) la porción amino de dichos substituyentes está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo,

alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo, donde:

5 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino,

10 (b) la porción alquilo, alqueno y alquino de dichos substituyentes está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, donde:

15 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquiloxi, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxilos.

20 En algunas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilamino independientemente seleccionado, donde:

25 (a) la porción amino del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo, donde:

(1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

30 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino;

(b) la porción alquilo del alquilsulfonilamino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, donde:

35 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquiloxi, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxilos.

40 En algunas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilamino independientemente seleccionado, donde:

45 la porción amino del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo, donde:

50 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino.

55 En algunas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilamino independientemente seleccionado, donde:

60 la porción amino del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo.

65 En algunas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilamino independientemente seleccionado, donde:

la porción alquilo del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, donde:

el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquiloxi, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxis.

5

En algunas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilamino independientemente seleccionado, donde:

la porción alquilo del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano.

10

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

15

En algunas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino independientemente seleccionado, donde:

(a) la porción amino del alquilsulfonilaminoimino está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloalquilo y alquilsulfonilo, donde:

20

(1) la porción carbociclilo del carbociclilalquilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

25

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino;

(b) la porción alquilo del alquilsulfonilaminoimino está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, donde:

30

el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquiloxi, donde:

35

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxis.

En algunas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino independientemente seleccionado, donde:

la porción amino del alquilsulfonilaminoimino está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloalquilo y alquilsulfonilo, donde:

40

(1) la porción carbociclilo del carbociclilalquilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

45

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino.

50

En algunas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino independientemente seleccionado, donde:

la porción amino del alquilsulfonilaminoimino está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloalquilo y alquilsulfonilo.

55

En algunas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino independientemente seleccionado, donde:

la porción alquilo del alquilsulfonilaminoimino está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, donde:

60

el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquiloxi, donde:

65

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxis.

En algunas realizaciones, cada R^J es un alquilsulfonilaminoimino independientemente seleccionado, donde:

5 la porción alquilo del alquilsulfonilaminoimino está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano.

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

10 En algunas realizaciones, cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilamino y alquiloxicarbonilamino, donde:

15 la porción alquilo de dichos substituyentes está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano.

B19. Substituyente R^K

20 Cada R^K es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo, donde:

25 (a) el alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo están eventualmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

30 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino, y

(b) el aminosulfonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino.

35 En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^K es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo, donde dichos substituyentes no están substituidos.

En algunas realizaciones, cada R^K es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en aminosulfonilo y alquilsulfonilo, donde:

40 (a) el alquilsulfonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, y

45 (b) el aminosulfonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre alquilo.

En algunas realizaciones, cada R^K es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en aminosulfonilo y alquilsulfonilo.

50 C. Realizaciones de compuestos de fórmula I

Se han discutido anteriormente diversas realizaciones de los substituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L, R^6 , R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J y R^K . Se pueden combinar estas realizaciones de los substituyentes para formar diversas realizaciones de compuestos de fórmula I, y se proporcionan a continuación algunas realizaciones ilustrativas de los compuestos de fórmula I.

60 Se muestran ejemplos de compuestos de fórmula I (y sus sales) en las Tablas 17 a 20 que se dan a continuación. Los siguientes ejemplos de síntesis proporcionan instrucciones de preparación etapa por etapa para algunos de estos compuestos. El resto de los compuestos fueron preparados utilizando la discusión del método de preparación general, los ejemplos de síntesis específicos que se dan a continuación y/o la discusión que se hace a lo largo de esta solicitud.

TABLA 17

Compuesto	R ⁵	R ⁶	
		Anillo/estructura de anillo	Substituyente(s)
IA-L2-1.1	-H	fenilo	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.2	-H	fenilo	-2-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.3	-H	fenilo	-2-Cl y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.4	-OCH ₃	fenilo	* Ninguno
IA-L2-1.6	-OCH ₃	piridin-3-ilo	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.7	-OCH ₃	fenilo	-3-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.8	-OCH ₃	fenilo	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.9	-OCH ₃	fenilo	-2-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.10	-OCH ₃	fenilo	-3-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.11	-OCH ₃	fenilo	2-C(H) ₂ C(H) ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.12	-OCH ₃	fenilo	-2-F y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.13	-OCH ₃	fenilo	-3-F y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.14	-OCH ₃	fenilo	-2-Cl y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.15	-OCH ₃	fenilo	-3-Cl y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.16	-OCH ₃	fenilo	-2-OCH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.17	-OCH ₃	fenilo	-3-OCF ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.18	-OCH ₃	fenilo	-2-CF ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.19	-OCH ₃	fenilo	-3-CF ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.20	-OCH ₃	fenilo	-2-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ y -5-F
IA-L2-1.21	-OCH ₃	fenilo	-2-Cl y -3-F y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.22	-OCH ₃	fenilo	-2-CF ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ y -5-F
IA-L2-1.24	-OCH ₃	piridin-2-ilo	-3-CH ₃ y -5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.25	-OCH ₃	piridin-2-ilo	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.26	-OCH ₃	piridin-3-ilo	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [sal de C(F) ₃ C(O)OH]

TABLA 18

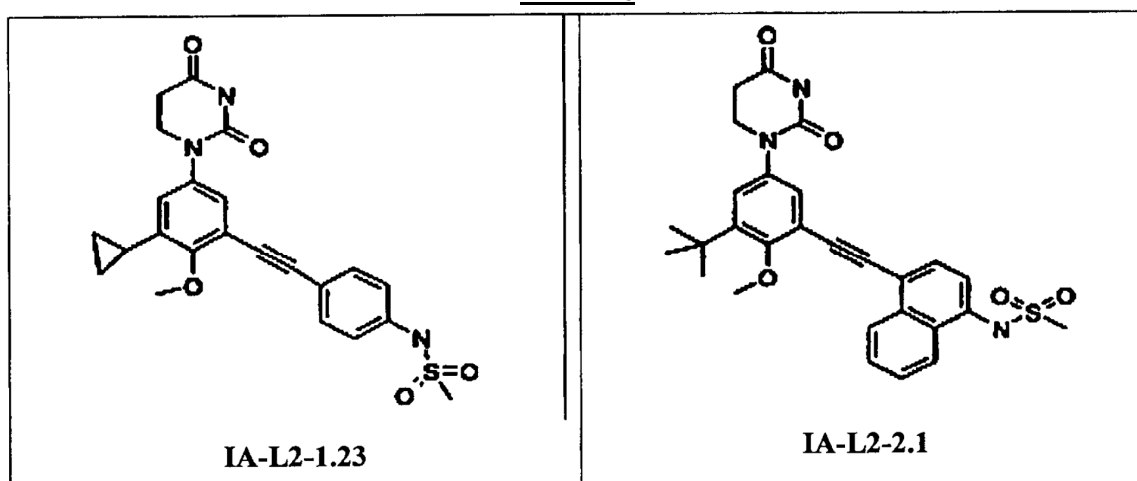


TABLA 19

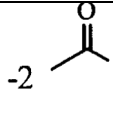
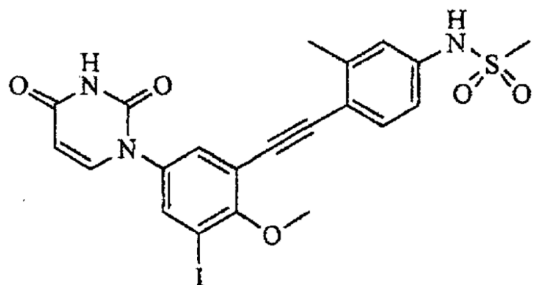
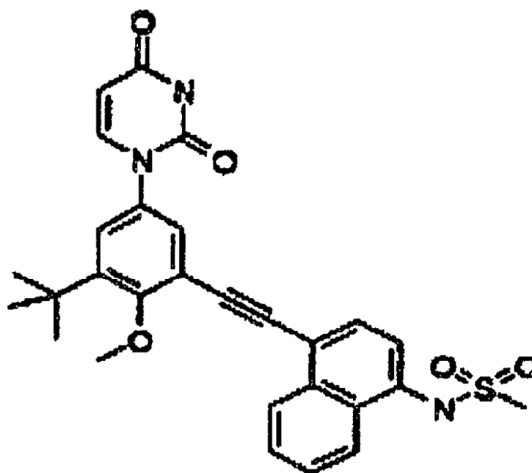
Compuesto	R ^b	
	Anillo/estructura de anillo	Substituyente(s)
IB-L2-1.1	fenilo	-2-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.2	fenilo	-2-Cl y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.3	fenilo	-2-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ y -5-F
IB-L2-1.4	fenilo	-3-F y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ y -5-F
IB-L2-1.5	fenilo	-2-CF ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ y -5-F
IB-L2-1.6	fenilo	-2-OH y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.7	fenilo	-2-C(O)OCH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.8	piridin-2-ilo	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.9	pirazin-2-ilo	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.10	fenilo	-2-C(CH ₃) ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.11	fenilo	-2  y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.12	fenilo	-2-N(H)C(O)CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃

TABLA 20



IB-L2-1.15



IB-L2-2.1

5

D. Isómeros

10 Esta invención se dirige también, en parte, a isómeros de los compuestos de fórmula I (y sus sales) (es decir, estereoisómeros). Los estereoisómeros incluyen isómeros E/Z (es decir, isómeros con respecto a uno o más dobles enlaces), enantiómeros (es decir, estereoisómeros que tienen configuraciones opuestas en todos los centros estereogénicos) y diastereoisómeros (es decir, estereoisómeros que tienen la misma configuración en uno o más centros estereogénicos, pero que difieren en otros centros estereogénicos).

15

E. Sales.

Esta invención se dirige también, en parte, a todas las sales de los compuestos de fórmula I. Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de la sal, tales como, por ejemplo, una mayor estabilidad farmacéutica a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua u otros solventes. Cuando una sal está destinada a ser administrada a un paciente (contrariamente a, por ejemplo, ser usada en un contexto *in vitro*), la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. El término "farmacéuticamente aceptable" es utilizado como adjetivo en esta solicitud de patente para indicar que el nombre modificado es apropiado para uso como producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Como sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen sales comúnmente utilizadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o de bases libres. En general, estas sales pueden ser típicamente preparadas por medios convencionales por reacción, por ejemplo, del ácido o base apropiados con un compuesto de la invención.

Se pueden preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I a partir de un ácido inorgánico u orgánico. Como ejemplos de ácidos inorgánicos con frecuencia adecuados, se incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Como ácidos orgánicos adecuados, se incluyen, en general, por ejemplo, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos. Como ejemplos específicos de ácidos orgánicos frecuentemente adecuados, se incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalensulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Como sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, se incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Como sales metálicas preferidas, se incluyen sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden ser preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Se pueden preparar sales orgánicas preferidas a partir de aminas, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Se pueden cuaternizar los grupos que contienen nitrógeno básico con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C₁-C₆) (v.g., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (v.g., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (v.g., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (v.g., bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

F. Pureza

Los compuestos de fórmula I (y sus sales) con cualquier nivel de pureza (incluyendo puros y substancialmente puros) están dentro del alcance de la invención de los Solicitantes. El término "substancialmente puro" en relación a un compuesto/sal/isómero significa que la preparación/composición que contiene el compuesto/sal/isómero contiene más de aproximadamente un 85% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente un 90% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente un 95% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente un 97% en peso del compuesto/sal/isómero y preferiblemente más de aproximadamente un 99% en peso del compuesto/sal/isómero.

H. Composiciones

Esta invención se dirige también, en parte, a composiciones que contienen uno o más compuestos y/o sales de la invención. Las composiciones pueden ser composiciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dichos agentes terapéuticos pueden ser, aunque no necesariamente, inhibidores del VHC adicionales.

La composición preferida depende del método de administración y típicamente incluye uno o más soportes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales (a los que se hace referencia conjuntamente como "excipientes"). La formulación de fármacos está discutida, en general, en, por ejemplo, Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975), y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Como formas de dosificación sólidas para administración oral, se incluyen, por ejemplo, cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, se combinan generalmente los compuestos o sales con uno o más excipientes. Si se administran por boca, se pueden mezclar los compuestos o sales con, por ejemplo,

lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y luego formar con ellos tabletas o encapsularlos para una conveniente administración. Dichas cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada, que puede aportarse en, por ejemplo, una dispersión del compuesto o sal en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden incluir también agentes tamponantes, tales como citrato de sodio o carbonato o bicarbonato de magnesio o de calcio. Las tabletas y píldoras pueden adicionalmente ser preparadas con recubrimientos entéricos.

Como formas de dosificación líquidas para administración oral, se incluyen, por ejemplo, emulsiones (incluyendo emulsiones tanto de aceite en agua como de agua en aceite), soluciones (incluyendo soluciones tanto acuosas como no acuosas), suspensiones (incluyendo suspensiones tanto acuosas como no acuosas), jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica (v.g., agua). Dichas composiciones pueden incluir también, por ejemplo, agentes humectantes, emulsionantes, suspensores, saborizantes (v.g., edulcorantes) y/o perfumantes.

La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Se pueden formular preparaciones inyectables (v.g., suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) según la técnica conocida usando agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes suspensores adecuados. Como vehículos y solventes aceptables, se incluyen, por ejemplo, agua, 1,3-butanodiol, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, aceites fijos suaves (v.g., mono- o diglicéridos sintéticos), ácidos grasos (v.g., ácido oleico), dimetilacetamida, surfactantes (v.g., detergentes iónicos y no iónicos) y/o polietilenglicoles.

Se pueden preparar las formulaciones para administración parenteral, por ejemplo, a partir de polvos o gránulos estériles que tengan uno o más de los excipientes mencionados para uso en las formulaciones para administración oral. Se puede disolver un compuesto o sal de la invención en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/o diversos tampones. Se puede ajustar el pH, si es necesario, con un ácido, base o tampón adecuado.

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

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

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

Los Solicitantes han descubierto que algunos compuestos I-L1 en los que R⁶ y el feniluracilo están en posición trans en relación al doble enlace, cuando están en solución, tienden a convertirse en el correspondiente isómero cis tras exposición a la luz; así, puede ser deseable guardar dichas soluciones en condiciones que reduzcan la exposición a la luz (v.g., en una botella ámbar o en un sitio oscuro).

La dosis diaria total preferida del compuesto o sal (administrado en dosis únicas o divididas) es típicamente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/kg e incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg (es decir, mg del compuesto o sal por kg de peso corporal). Las composiciones de unidad de dosificación pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, se repetirá la administración del compuesto o sal múltiples veces. Se pueden usar típicamente múltiples dosis al día para aumentar la dosis diaria total, si así se desea.

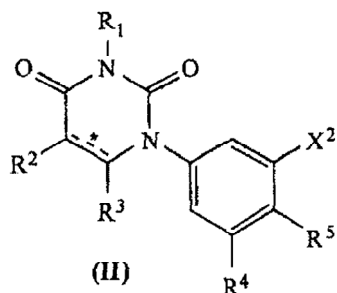
Como factores que afectan al régimen preferido de dosificación, se incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado del paciente; la gravedad de la afección patológica; la gravedad de la afección patológica; la vía de administración; consideraciones farmacológicas, tales como los perfiles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

I. Kits

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

K. Compuestos intermediarios

Esta divulgación se dirige también, en parte, a intermediarios que se corresponden en estructura a la fórmula II y que pueden ser usados para preparar los compuestos de fórmula I (y sus sales) (aunque también se pueden utilizar algunos intermediarios, al igual que los compuestos de fórmula I, como inhibidores del VHC, y un experto en la técnica puede determinar dicha capacidad de los compuestos de fórmula II utilizando, por ejemplo, los métodos que se discuten a continuación):



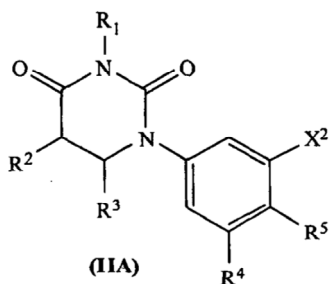
10 En la fórmula II:

---^* , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se ha discutido anteriormente para los compuestos de fórmula I, y X^2 es halo.

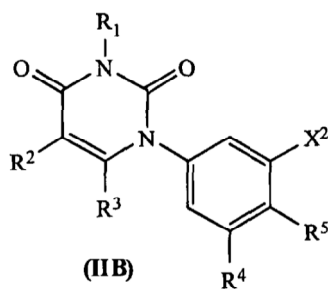
15 Las diversas realizaciones para ---^* , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 (así como sus combinaciones) discutidas anteriormente se aplican a los compuestos de fórmula II. En cuanto a X^2 , en algunas realizaciones, X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo. En otras realizaciones, X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro y bromo. En aún otras realizaciones, X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro y yodo. En aún otras realizaciones, X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en yodo y bromo. En otras realizaciones, X^2 es fluoro. En aún otras realizaciones, X^2 es cloro. En aún otras realizaciones, X^2 es bromo. Y en aún otras realizaciones, X^2 es yodo.

25 Se pueden combinar las diversas realizaciones para ---^* , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X^2 discutidas anteriormente para formar diversas realizaciones de compuestos de fórmula II, y todas las realizaciones de compuestos de fórmula II así formadas quedan dentro del alcance de la invención de los Solicitantes. Se discuten a continuación algunas realizaciones ejemplares de los compuestos (y sus sales) de fórmula II.

30 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula II se corresponden en estructura a la fórmula IIA:




En otras realizaciones, los compuestos de fórmula II se corresponden en estructura a la fórmula IIB:



En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II:

- 5 R^1 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo y un grupo protector de nitrógeno;
 R^2 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y halo;
 R^3 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y halo;
 R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_6 -carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde:
- 10 (a) el C_1 - C_4 -alquilo está eventualmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo, y
 (b) el C_3 - C_6 -carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están eventualmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, halo y alquilsulfonilamino;
- 15 R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y halo, y
 X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo.


20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II:

-  es un doble enlace carbono-carbono;
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y halo;
 25 R^3 es hidrógeno;
 R^4 es *tert*-butilo;
 R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo y metoxi, y
 X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en bromo y yodo.

30 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II:

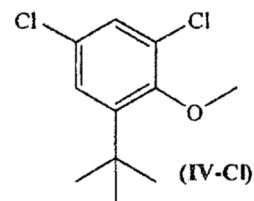
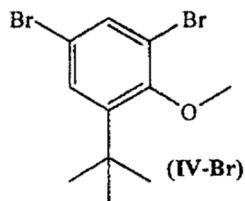
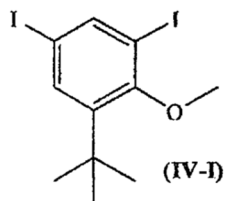
- R^1 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo;
 R^2 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo;
 R^3 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo;
 35 R^4 es *tert*-butilo;
 R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo y metoxi, y
 X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II:

- 40  es un doble enlace carbono-carbono;
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno;
 45 R^4 es *tert*-butilo;
 R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo y metoxi, y
 X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II es seleccionado entre el grupo consistente en

50



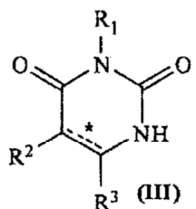
La siguiente discusión proporciona instrucciones para la preparación de compuestos intermediarios de fórmula II (y sus sales).

5

L. Compuestos de partida

Esta divulgación se dirige también, en parte, a compuestos de partida que se corresponden en estructura a la fórmula III y que pueden ser usados para preparar los compuestos de las fórmulas II y I (y sus sales):

10



En la fórmula III, $\text{C}=\text{C}^*$, R^1 , R^2 y R^3 son como se ha discutido anteriormente para los compuestos de fórmulas I y II. Las diversas realizaciones para $\text{C}=\text{C}^*$, R^1 , R^2 y R^3 (así como sus combinaciones) discutidas anteriormente se aplican a los compuestos de fórmula III. Se pueden combinar las diversas realizaciones para $\text{C}=\text{C}^*$, R^1 , R^2 y R^3 discutidas anteriormente para formar diversas realizaciones de compuestos de fórmula III, y todas las realizaciones de compuestos de fórmula III así formadas quedan dentro del alcance de la invención de los Solicitantes. A continuación, se discuten algunas realizaciones ejemplares de los compuestos (y sus sales) de fórmula III.

15

20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III:

- R^1 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo y un grupo protector de nitrógeno;
- R^2 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y halo, y
- R^3 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y halo.

25

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III:

- $\text{C}=\text{C}^*$ es un doble enlace carbono-carbono;
- R^1 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno;
- R^2 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y halo, y
- R^3 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno.

30

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III:

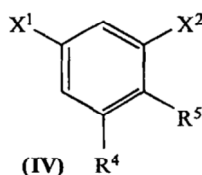
- R^1 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo;
- R^2 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo, y
- R^3 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo.

35

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula III es uracilo.

40

Esta invención se dirige también, en parte, a compuestos de partida que se corresponden en estructura a la fórmula IV y que pueden ser utilizados para preparar los compuestos de las fórmulas II y I (y sus sales):



En la fórmula IV:

- 5 R^4 , R^5 y X^2 son como se ha discutido anteriormente para los compuestos de las fórmulas I y II y X^1 es halo.

10 Las diversas realizaciones para R^4 , R^5 y X^2 (así como sus combinaciones) discutidas anteriormente se aplican a los compuestos de fórmula IV. En cuanto a X^1 , en algunas realizaciones, X^1 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo. En otras realizaciones, X^1 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro y bromo. En aún otras realizaciones, X^1 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro y yodo. En aún otras realizaciones, X^1 es seleccionado entre el grupo consistente en yodo y bromo. En otras realizaciones, X^1 es fluoro. En aún otras realizaciones, X^1 es cloro. En aún otras realizaciones, X^1 es bromo. Y en aún otras realizaciones, X^1 es yodo. En cuanto a X^1 y X^2 , en algunas realizaciones, X^1 y X^2 son idénticos.

15 Se pueden combinar las diversas realizaciones para R^4 , R^5 , X^1 y X^2 discutidas anteriormente para formar diversas realizaciones de compuestos de fórmula IV, y todas las realizaciones de compuestos de fórmula III así formadas quedan dentro del alcance de la invención de los Solicitantes. Se discuten a continuación algunas realizaciones ejemplares de los compuestos (y sus sales) de fórmula IV.

20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IV:

R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_6 -carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde:

- 25 (a) el C_1 - C_4 -alquilo está eventualmente substituido con hasta tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo, y
 (b) el C_3 - C_6 -carbociclilo y el heterociclilo de 5-6 miembros están eventualmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, halo y alquilsulfonilamino;

30 R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo y alquiloxi;
 X^1 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo, y
 X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo.

35 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IV:

40 R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en *tert*-butilo;
 R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo y metoxi;
 X^1 es seleccionado entre el grupo consistente en bromo y yodo, y
 X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en bromo y yodo.

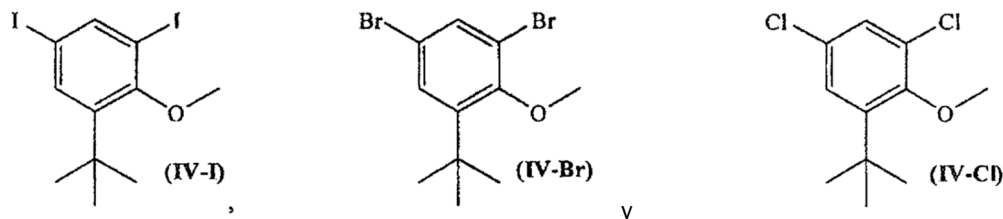
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IV:

45 R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en *tert*-butilo;
 R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo y metoxi;
 X^1 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo, y
 X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo.

50 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IV:

55 R^4 es *tert*-butilo;
 R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo y metoxi;
 X^1 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo, y
 X^2 es seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo y yodo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IV es seleccionado entre el grupo consistente en



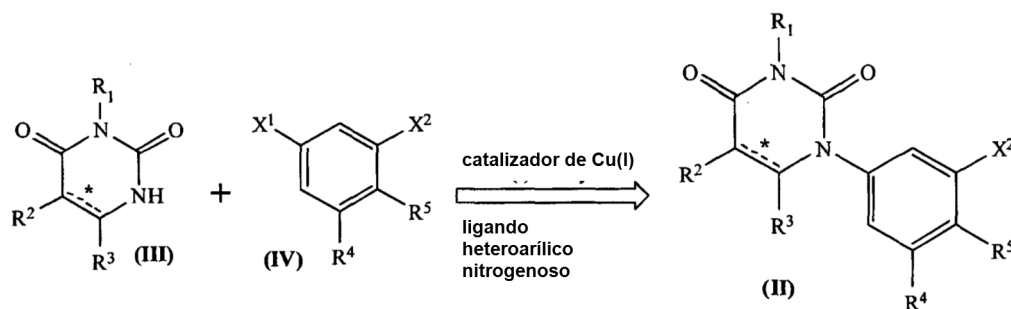
La siguiente discusión proporciona instrucciones para la preparación de compuestos de partida de fórmula IV (y sus sales).

5

L. Métodos de preparación

Esta divulgación se dirige también, en parte, a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula II. El procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV en presencia de (i) catalizador de sal de cobre(I) y (ii) ligando heteroarílico nitrogenoso:

10



En el anterior procedimiento, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 y X^2 son como se ha discutido anteriormente.

15

Los Solicitantes han descubierto que el procedimiento da lugar, en general, a la sustitución del hidrógeno N1 del compuesto derivado de uracilo III, obteniéndose así como resultado el compuesto intermediario II. Cuando X^2 en el compuesto intermediario II es cloro, bromo o yodo, entonces el compuesto II es adecuado para posterior reacción (v.g., copulación de Suzuki con un ácido borónico o éster boronato apropiado) para obtener el compuesto de fórmula I. En otras palabras, cuando X^2 en el compuesto intermediario II es cloro, bromo o yodo, el anterior procedimiento es adecuado para preparar también compuestos de fórmula I.

20

En algunas realizaciones, el compuesto III es uracilo y el compuesto IV se corresponde en estructura a un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en los compuestos IV-I, IV-Br y IV-Cl, dando típicamente un mejor rendimiento los compuestos IV-I y IV-Br que el compuesto IV-Cl.

25

Como catalizadores de Cu(I) adecuados, se incluyen, por ejemplo, CuI, CuBr, CuCl, Cu_2O y $CH_3C(O)OCu$. En algunas realizaciones, el catalizador es seleccionado entre el grupo consistente en CuI y CuBr. En algunas de tales realizaciones, el catalizador es CuI. En otras de tales realizaciones, el catalizador es CuBr.

30

En algunas realizaciones, el procedimiento es llevado a cabo en presencia de una base. En algunas de tales realizaciones, la base es una base inorgánica. Como bases inorgánicas adecuadas, se incluyen, por ejemplo, sales de potasio, sodio y cesio (v.g., K_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3). En algunas realizaciones, la base es seleccionada entre el grupo consistente en sal de potasio y sal de cesio. En algunas de tales realizaciones, la sal es seleccionada entre el grupo consistente en K_3PO_4 y Cs_2CO_3 . En algunas realizaciones, la base comprende una sal de potasio. En algunas de tales realizaciones, la sal de potasio es K_2CO_3 . En otras de tales realizaciones, la sal de potasio es K_3PO_4 . En algunas realizaciones, la base comprende una sal de cesio. En algunas de tales realizaciones, la sal de cesio es Cs_2CO_3 .

35

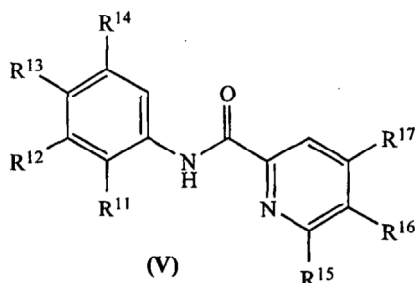
Típicamente, el procedimiento es llevado a cabo en presencia de un solvente. Como solventes adecuados, se incluyen, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida (DMF) y acetonitrilo (MeCN). En algunas realizaciones, el solvente es DMSO.

40

Típicamente, el procedimiento es llevado a cabo a una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente

130°C.

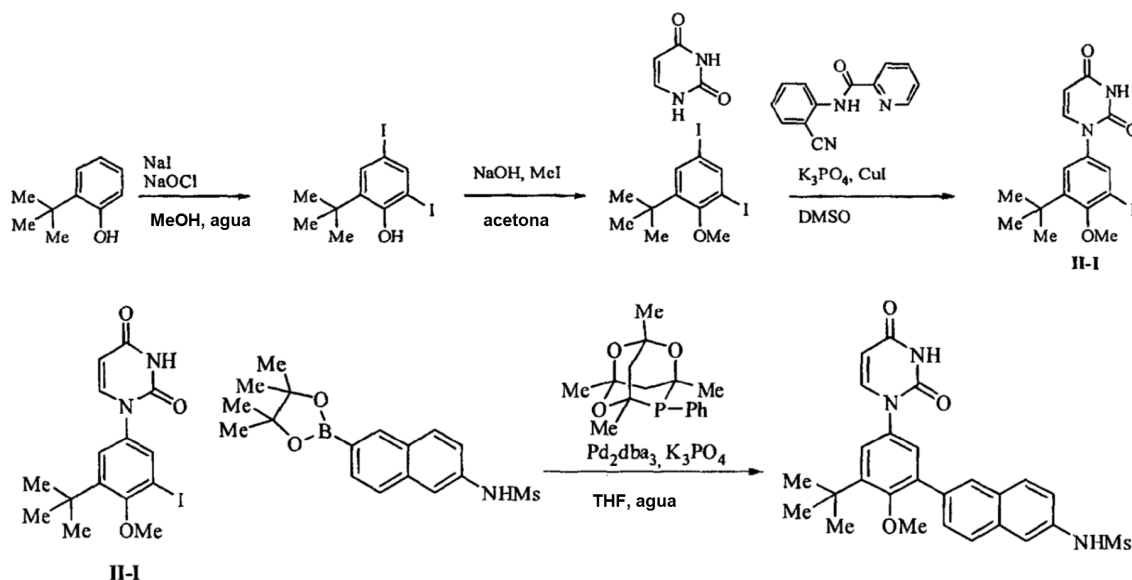
En algunas realizaciones, el ligando heteroarílico nitrogenoso consiste en 8-hidroxiquinolina. En otras realizaciones, el ligando consiste en 2-(2-piridil)benzimidazol. En aún otras realizaciones, el ligando consiste en un compuesto de picolinamida correspondiente en estructura a la fórmula V:



10 En la fórmula V, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, C_{1-4} -perfluoroalquilo, C_{1-4} -alquiloxi, C_{1-4} -haloalquilo, cloro o ciano. En algunas realizaciones R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, cloro y ciano. En algunas realizaciones, el ligando de fórmula V consiste en N-(4-cianofenil)picolinamida. En otras realizaciones, el ligando de fórmula V consiste en N-(2-cianofenil)picolinamida.

15 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende (a) la preparación de un compuesto de fórmula IV y (b) la reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV en presencia de (i) catalizador de sal de cobre(I) y (ii) ligando heteroarílico nitrogenoso, eventualmente en presencia de una base inorgánica.

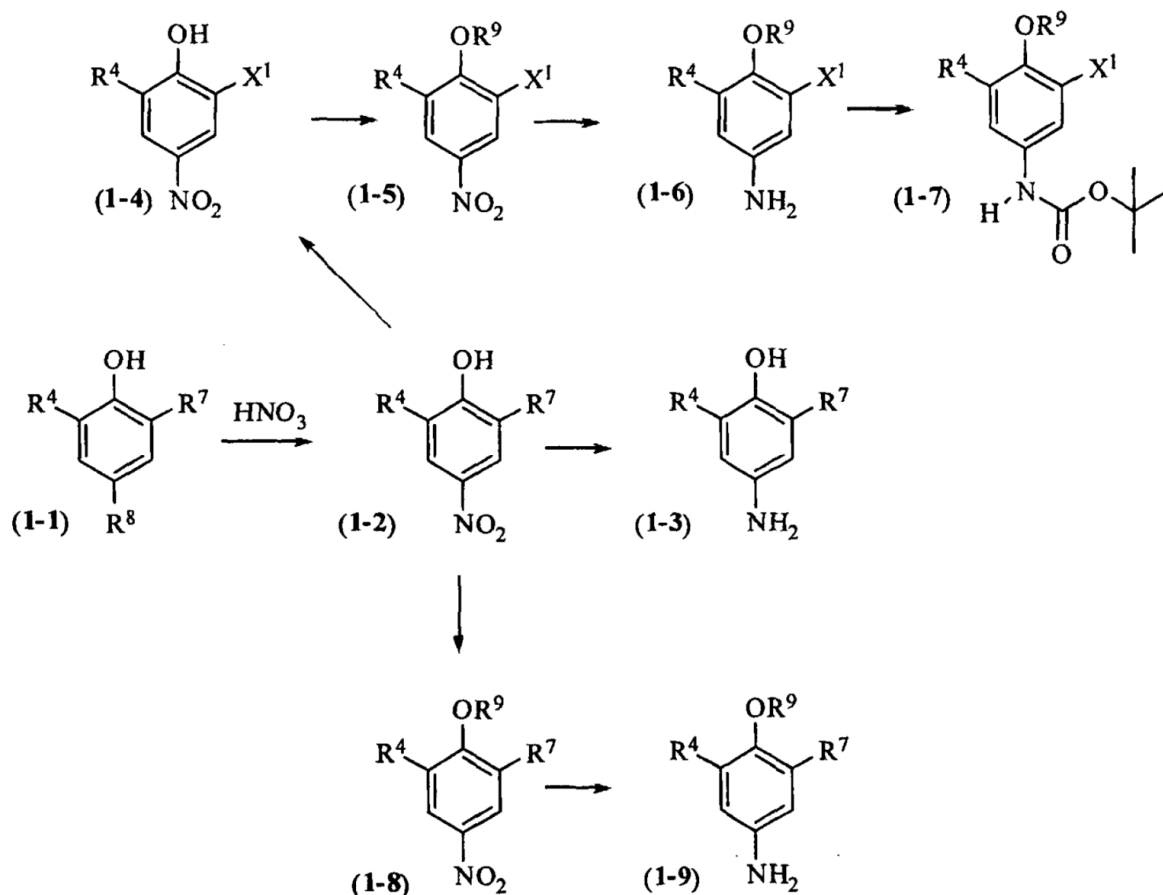
20 Se puede preparar el compuesto de fórmula IV-I, por ejemplo, convirtiendo 2-*terc*-butilfenol en 2-*terc*-butil-4,6-diyodofenol (por ejemplo, haciéndolo reaccionar con NaI y NaOCl) y convirtiendo luego el 2-*terc*-butil-4,6-diyodofenol en 1-*terc*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno (por ejemplo, tratándolo con CH_3I en presencia de una base, tal como, por ejemplo, NaOH).



25 Se puede preparar el compuesto de fórmula IV-Br, por ejemplo, convirtiendo 2-*terc*-butilfenol en 2,4-dibromo-6-*terc*-butilfenol (por ejemplo, haciéndolo reaccionar con 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidino-2,4-diona) y convirtiendo luego el 2,4-dibromo-6-*terc*-butilfenol en 1,5-dibromo-3-*terc*-butil-2-metoxibenceno (por ejemplo, tratándolo con CH_3I en presencia de KOtBu).

30 Se facilita información adicional sobre la preparación de compuestos de las fórmulas I y II (y sus sales) en la discusión general y/o en los ejemplos de síntesis específicos que se dan más adelante. En la siguiente discusión, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L, R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , R^K , X^1 y X^2 tienen el significado discutido anteriormente, a menos que se indique algo diferente.

ESQUEMA 1



- 5 Se puede tratar el compuesto (1-1), donde R^7 es, por ejemplo, hidrógeno o $-\text{CO}_2\text{Me}$ y R^8 es, por ejemplo, hidrógeno o t-butilo, con ácido nítrico en solventes tales como, por ejemplo, ácido acético o agua, a un rango de temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 35°C a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 h, para obtener el compuesto (1-2). Se puede reducir entonces el compuesto (1-2) usando condiciones conocidas para los expertos en la técnica para obtener la correspondiente anilina (1-3). Como condiciones típicas para esta reducción, se incluyen la utilización de hidrógeno a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, paladio o platino sobre carbón, en un solvente, tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano, acetato de etilo, etanol o hexano, a la temperatura ambiente o en su proximidad, a lo largo de un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. Dependiendo de los grupos funcionales presentes, puede resultar más apropiado un procedimiento de reducción alternativo, tal como, por ejemplo, la utilización de polvo de hierro en presencia de un ácido débil, tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o ácido clorhídrico diluido, a temperaturas de reflujo, en una mezcla de solventes que contenga, por ejemplo, metanol, agua y/o tetrahydrofurano, a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. Otro conjunto de condiciones de reducción incluye el uso de borohidruro de sodio en una mezcla de solventes, tal como, por ejemplo, agua y tetrahydrofurano. Aún otro conjunto de condiciones de reducción incluye el uso de cloruro de estaño(II) en presencia de ácido clorhídrico en solventes tales como, por ejemplo, agua y metanol o sus mezclas.

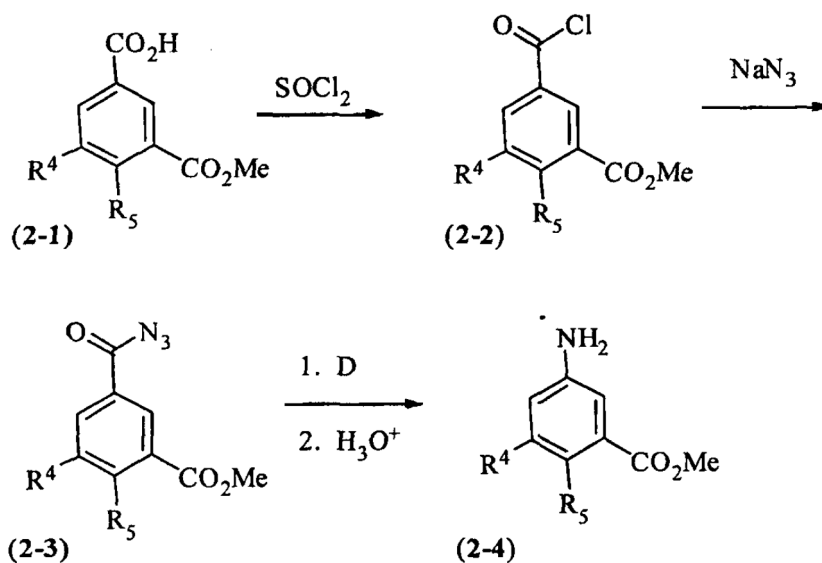
Se puede modificar el compuesto (1-2) antes de la reducción. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto (1-2), donde R^7 es hidrógeno, con monoclóruo de yodo en una mezcla de metanol y agua a la temperatura ambiente o en su proximidad, a lo largo de un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 h, proporciona el compuesto (1-4), donde X^1 es yodo. Alternativamente, se puede tratar el compuesto (1-2) con perbromuro de bromhidrato de piridinio en un solvente, tal como, por ejemplo, ácido acético, a la temperatura ambiente o en su proximidad, a lo largo de un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 h, para obtener el compuesto (1-4), donde X^1 es bromo. Se pueden introducir modificaciones en el resto fenol en el compuesto (1-4). Por ejemplo, se puede alquilar el fenol con haluros de alquilo (v.g., yoduro de metilo), sulfatos de alquilo (v.g., sulfato de metilo), haluros de alqueno (v.g., bromuro de alilo) o haluros de alquino (v.g., bromuro de propargilo) en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio en acetona, hidruro de sodio en dimetilformamida o t-butóxido de potasio en tetrahydrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0 a aproximadamente 35°C, a lo largo de un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h, para obtener el compuesto (1-5), donde R^9 es, por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino. Alternativamente, se puede conseguir la alquilación usando un reactivo tal como

(trimetilsilil)diazometano en solventes tales como, por ejemplo, metanol o t-butil metil éter o sus mezclas, en un tubo sellado a la temperatura ambiente o en su proximidad, a lo largo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 h. Se puede reducir a continuación el compuesto (1-5) al compuesto (1-6) usando las condiciones del polvo de hierro o del cloruro de estaño(II) antes descritas. Un procedimiento de reducción alternativo emplea hidrogenación a una presión de aproximadamente 1 atmósfera con un catalizador, tal como platino al 5% sobre carbono sulfurado, en un solvente, tal como metanol. Se puede conseguir la protección de la anilina resultante del compuesto (1-6) con, por ejemplo, un carbamato de t-butilo mediante tratamiento con dicarbonato de di-*terc*-butilo en un solvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 65°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h, lo que proporciona el compuesto (1-7).

También se pueden producir modificaciones en el resto fenol en el compuesto (1-2). Un experto en la técnica puede alquilar el fenol del compuesto (1-2) usando, por ejemplo, las condiciones antes descritas para obtener el compuesto (1-8). Se transforma el compuesto (1-8) en el compuesto (1-9) usando, por ejemplo, una o más de las condiciones de reducción apropiadas anteriormente descritas.

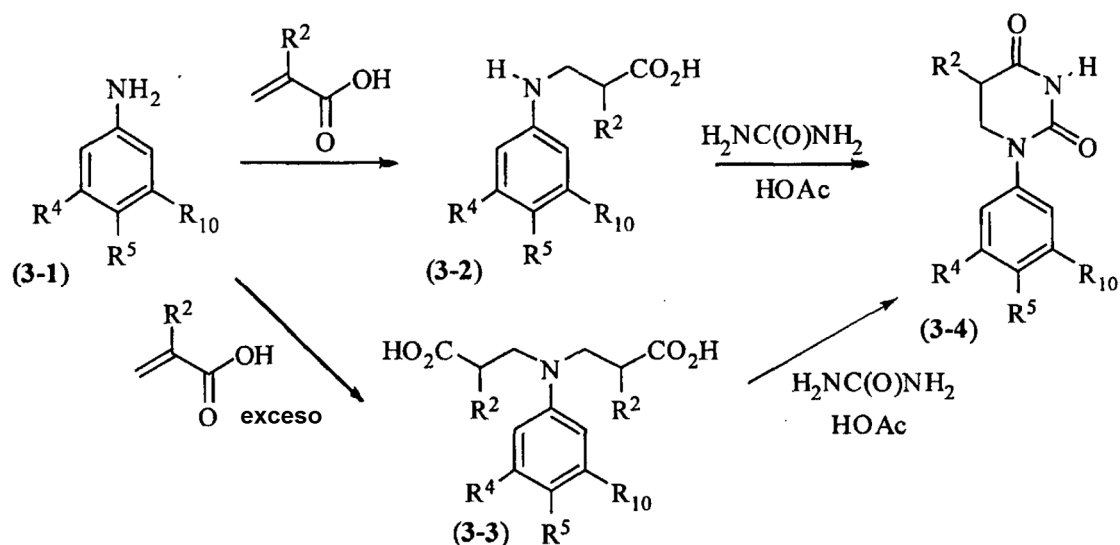
Otra modificación del grupo fenol en el compuesto (1-2) es la sulfonilación para obtener el compuesto (1-8), donde R⁹ es alquilsulfonilo, carbocicilsulfonilo o haloalquilsulfonilo. Dicho compuesto puede ser preparado exponiendo el compuesto (1-2) a cloruros de sulfonilo, tales como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de ciclohexanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de 3-cloropropanosulfonilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, diisopropiltilamina o piridina, en un solvente, tal como, por ejemplo, diclorometano, a la temperatura ambiente o en su proximidad, durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h. Un experto en la técnica puede luego transformar el compuesto (1-8) en el compuesto (1-9) con un conjunto apropiado de condiciones de reducción.

ESQUEMA 2



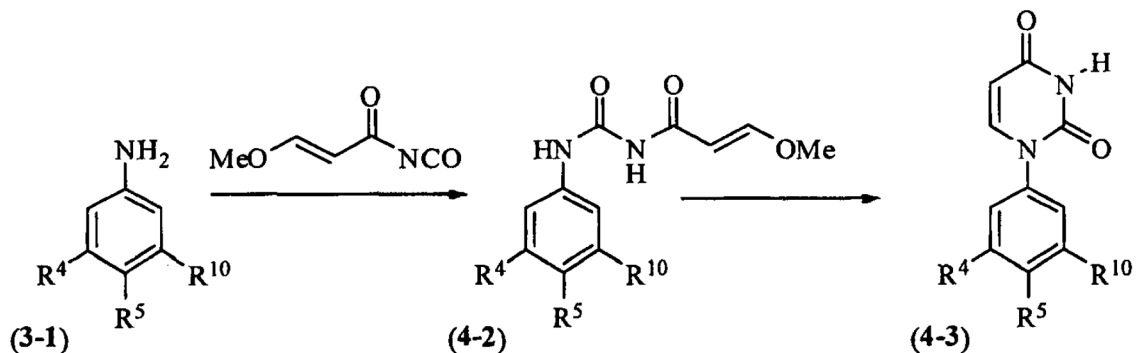
Se puede preparar la anilina (2-4) usando la reorganización de Curtius. Con este fin, se puede tratar el compuesto (2-1), donde R⁴ no es amino, en cloruro de tionilo a reflujo con una cantidad catalítica de dimetilformamida durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4 h para obtener el cloruro de ácido (2-2). El tratamiento con cloruro de tionilo a la temperatura de reflujo en solventes tales como, por ejemplo, cloroformo o tolueno, también proporciona el compuesto (2-2). El compuesto (2-2) puede reaccionar con una solución acuosa de azida sódica en un solvente, tal como, por ejemplo, acetona, a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h, para obtener la azida de acilo (2-3). El compuesto (2-3) puede entonces sufrir una reorganización de Curtius en solventes a reflujo, tales como dioxano o tolueno. Se hidroliza el isocianato intermediario con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico diluido, en un solvente, tal como dimetoxietano, para obtener el compuesto (2-4).

ESQUEMA 3

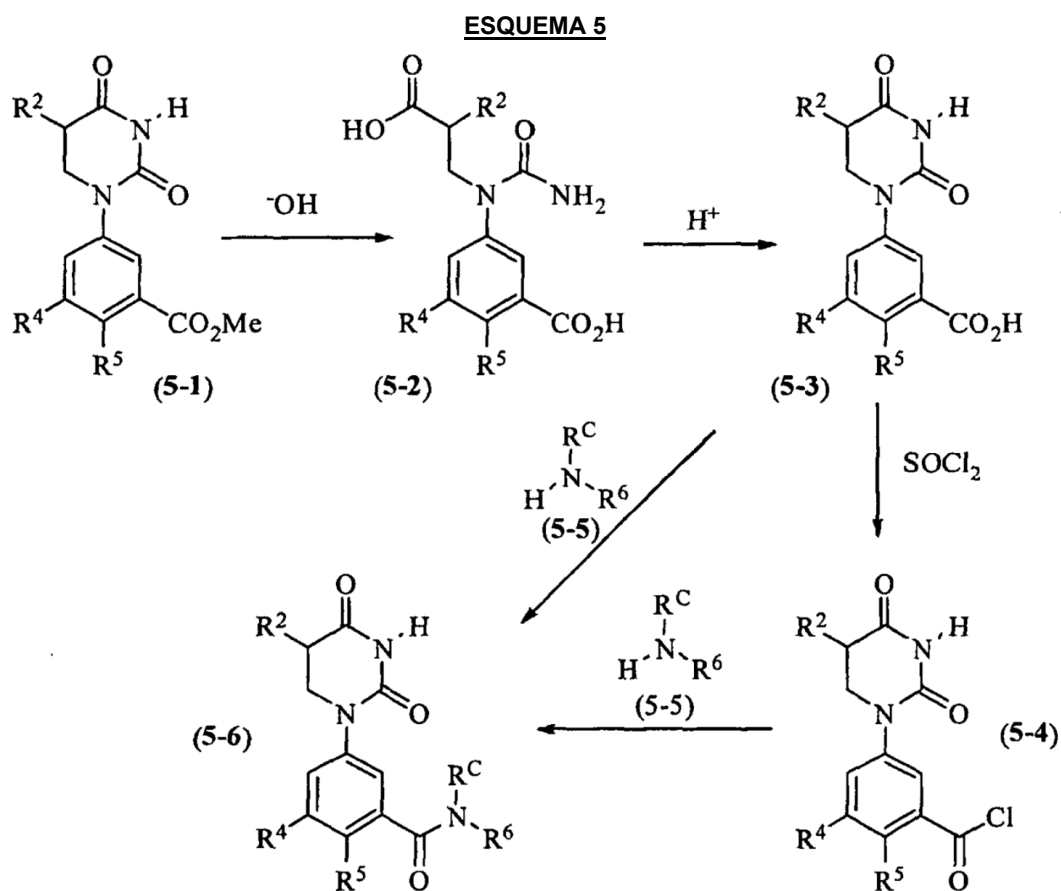


- 5 Se puede tratar el compuesto (3-1), donde R¹⁰ es, por ejemplo, hidrógeno, bromo, yodo o -CO₂Me, con un ácido acrílico, o bien neto a la temperatura ambiente o en su proximidad, o bien en un solvente, tal como, por ejemplo, tolueno, y calentarlo hasta el refluxo a lo largo de un período de aproximadamente 15 a aproximadamente 48 h, para obtener el compuesto (3-2). Cuando se usa un exceso de un ácido acrílico, se produce el compuesto (3-3). Se puede tratar el compuesto (3-2) o (3-3) con urea en un solvente, tal como, por ejemplo, ácido acético, a una temperatura de aproximadamente 100 a aproximadamente 120°C, a lo largo de aproximadamente 2 a
- 10 aproximadamente 48 h, para obtener el compuesto (3-4).

ESQUEMA 4



- 15 Se puede preparar el compuesto (4-2) a partir del compuesto (3-1) disuelto en solventes, tales como, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida, mediante la adición de una solución en benceno de isocianato de (E)-3-metoxiacriloilo (preparada como describen Santana, L. *et al.*, J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295.) a una temperatura de aproximadamente -40 a aproximadamente -15°C bajo una atmósfera inerte, y calentando luego hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. a aproximadamente 4 h. Se puede tratar el
- 20 compuesto (4-2) con un ácido, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, en mezclas de agua y etanol, a un rango de temperatura de aproximadamente 90 a aproximadamente 110°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h, para obtener el compuesto (4-3). Alternativamente, se puede ciclar el compuesto (4-2) a uracilo (4-3) en las condiciones básicas descritas por Ueno, Y. *et al.*, J. Org. Chem. 70: 7925-7935 (2005).



5 Se puede hidrolizar el compuesto (5-1) con una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio, en un solvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Se puede agitar la mezcla de reacción resultante durante un periodo de aproximadamente 6 a aproximadamente 48 h a temperatura ambiente. La acidificación con un ácido acuoso diluido da el compuesto (5-2), donde se ha hidrolizado el éster y se ha abierto el anillo de tetrahidropirimidina.

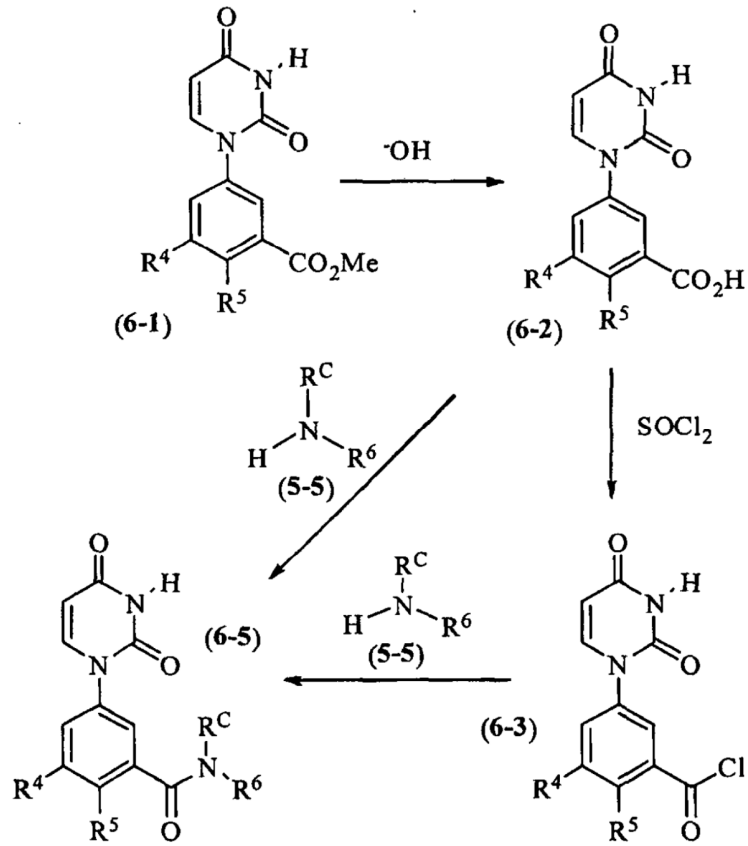
10 La ciclación del compuesto (5-2) para obtener el compuesto (5-3) puede ser realizada mediante tratamiento con un ácido fuerte, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado, a un rango de temperatura de aproximadamente 90 a aproximadamente 120°C, a lo largo de un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 h. Se puede tratar el compuesto (5-3) en cloruro de tionilo a reflujo, con o sin una cantidad catalítica de dimetilformamida, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4 h, para obtener el cloruro de ácido (5-4). El tratamiento con cloruro de tionilo a la temperatura de reflujo en solventes tales como, por ejemplo, cloroformo o tolueno, también proporciona el compuesto (5-4).

15 Se puede tratar el compuesto (5-4) con una amina o la correspondiente sal (5-5) en solventes tales como, por ejemplo, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida o diclorometano, eventualmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente o próxima a ella hasta aproximadamente 100°C, durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 h, para obtener el compuesto (5-6).

25 Alternativamente, se puede convertir el compuesto (5-3) directamente en el compuesto (5-6) por reacción con una cantidad equimolar de amina (5-5) con un reactivo de copulación, tal como, por ejemplo, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), junto con un auxiliar de copulación, tal como, por ejemplo, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) o hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, N-metilmorfolina o diisopropiletilamina, en solventes tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, piridina y cloroformo. Las reacciones típicas pueden ser llevadas a cabo a entre aproximadamente 0 y aproximadamente 65°C, o pueden ser llevadas a cabo en un reactor de microondas para facilitar la copulación.

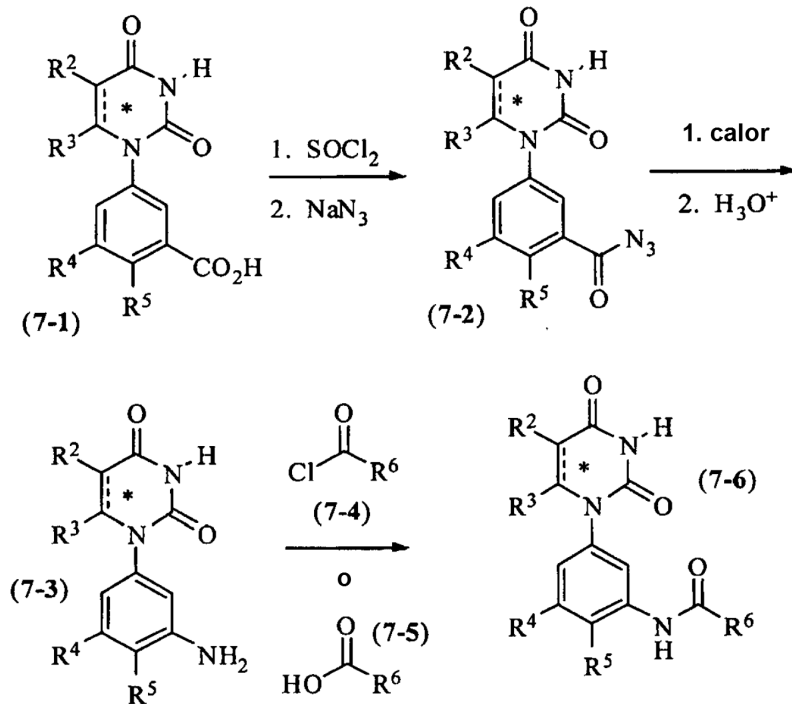
30

ESQUEMA 6



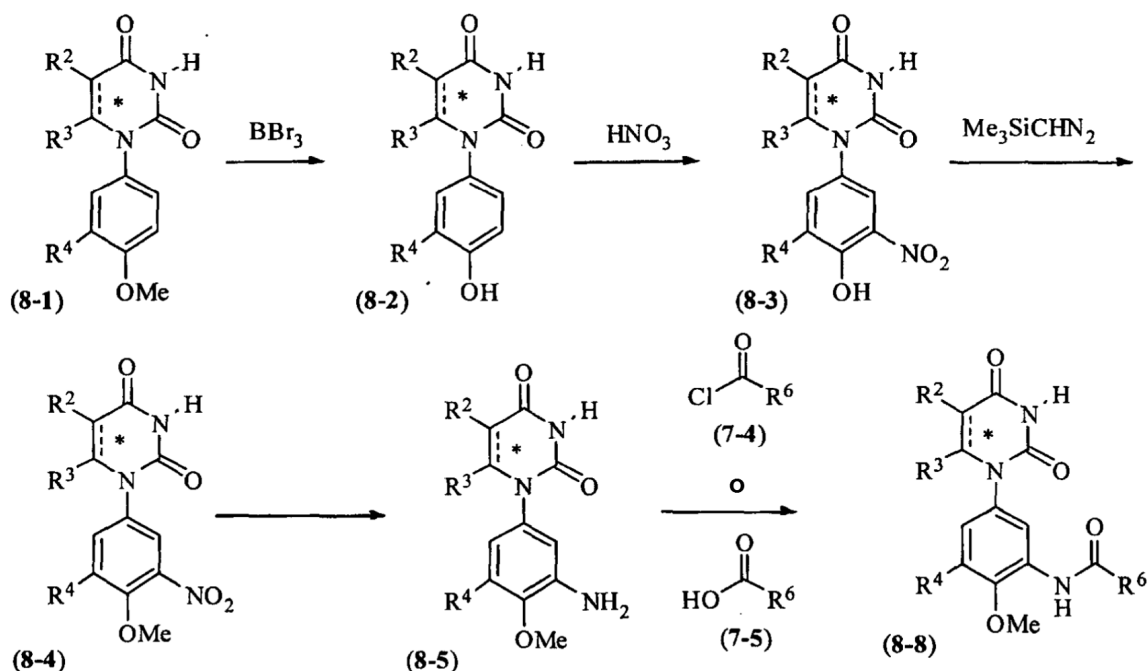
5 Se puede convertir el compuesto (6-1) en el compuesto (6-5) usando las transformaciones descritas en el Esquema 5 anterior.

ESQUEMA 7



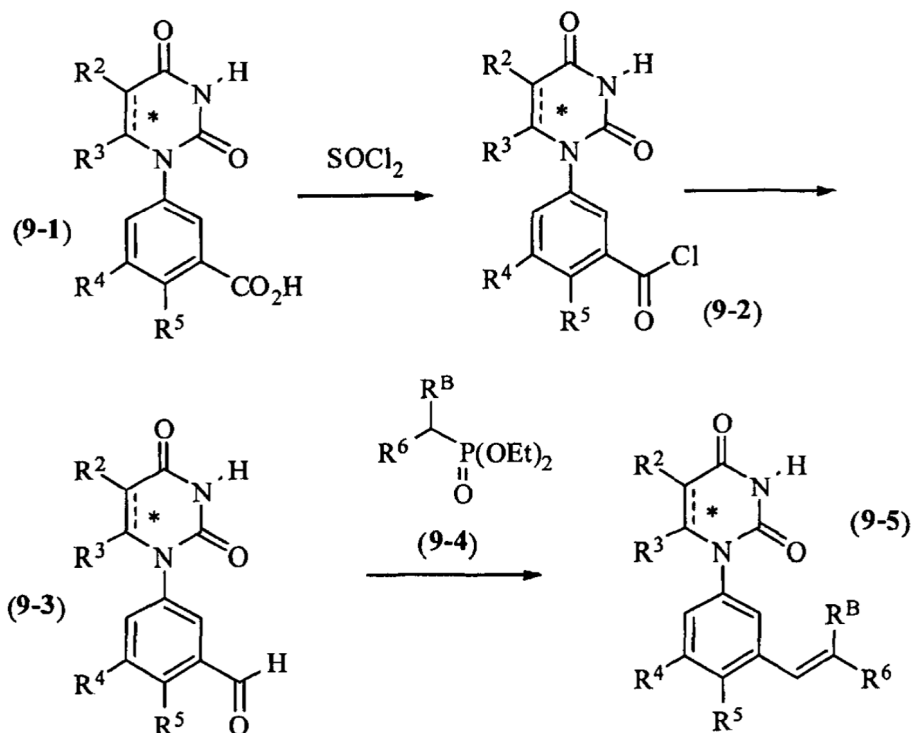
Se puede convertir el compuesto (7-1) en azida de acilo (7-2) en un procedimiento de dos etapas. Primeramente, se puede tratar el compuesto (7-1) en cloruro de tionilo a reflujo con o sin una cantidad catalítica de dimetilformamida durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4 h, para obtener el correspondiente cloruro de ácido. El tratamiento con cloruro de tionilo a la temperatura de reflujo en solventes tales como, por ejemplo, cloroformo o tolueno también proporciona el cloruro de ácido deseado. El cloruro de ácido puede reaccionar con una solución acuosa de azida sódica en un solvente tal como, por ejemplo, acetona, a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h, para obtener azida de acilo (7-2). El compuesto (7-2) puede sufrir luego una reorganización de Curtius en solventes a reflujo, tales como, por ejemplo, dioxano o tolueno. Se hidroliza el isocianato intermedio con un ácido acuoso, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido, en un solvente, tal como, por ejemplo, dimetoxietano, para obtener el compuesto (7-3). Se puede convertir el compuesto (7-3) en el compuesto (7-6) usando cloruro de ácido (7-4) o ácido carboxílico (7-5) y las condiciones de formación de enlaces amida descritas en los Esquemas 5 y 6.

ESQUEMA 8



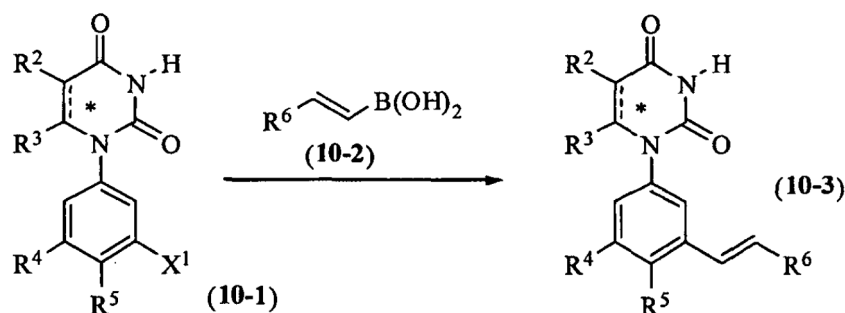
Se puede activar el compuesto (8-1) para nitración por eliminación del grupo metilo con BBr_3 añadido inicialmente a aproximadamente 0°C y someterlo luego a reflujo durante aproximadamente 10 a aproximadamente 24 h en un solvente, tal como, por ejemplo, diclorometano, para obtener el compuesto (8-2). Se puede tratar el fenol (8-2) con ácido nítrico en ácido acético a lo largo de un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 h a la temperatura ambiente o en su proximidad, para obtener el compuesto (8-3). Se convierte entonces el compuesto (8-3) en el correspondiente éter metílico (8-4) por tratamiento con una solución de (trimetilsilil)diazometano en tetrahidrofurano en un solvente, tal como, por ejemplo, metanol o una mezcla de metanol y tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente o en su proximidad, a lo largo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 h. Se puede reducir el compuesto (8-4) al compuesto (8-5) usando un conjunto de condiciones de reducción descritas en el Esquema 1 y adecuadas para los grupos funcionales presentes. Se puede convertir el compuesto (8-5) en el compuesto (8-8) por copulación con cloruro de ácido (7-4) o ácido carboxílico (7-5) usando las condiciones para la formación de enlaces amida descritas en los Esquemas 5 y 6.

ESQUEMA 9



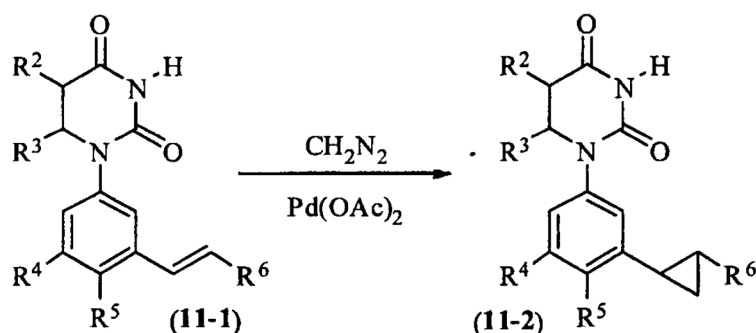
- 5 Se puede tratar el compuesto (9-1) en cloruro de tionilo a reflujo durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4 h, para obtener el cloruro de ácido (9-2). El tratamiento con cloruro de tionilo a la temperatura de reflujo, en solventes tales como, por ejemplo, cloroformo o tolueno, también proporciona el compuesto (9-2). Se convierte el compuesto (2) en el correspondiente aldehído (9-3) por reducción con hidruro de litio y tri-*t*-butoxialuminio en un solvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a aproximadamente -78°C , a lo largo de aproximadamente 1 a
- 10 aproximadamente 8 h. También se puede conseguir la reducción por tratamiento con cloruro de indio e hidruro de tributilestaño en presencia de trifenilfosfina en un solvente, tal como tetrahidrofurano o tolueno, a temperaturas de aproximadamente -40 a aproximadamente 0°C . Se puede tratar el compuesto (9-3) con el compuesto (9-4) en presencia de una base, tal como *t*-butoxido de potasio, en un solvente, tal como diclorometano, a la temperatura ambiente o en su proximidad, a lo largo de un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h, para obtener
- 15 el compuesto (9-5).

ESQUEMA 10



- 20 El compuesto (10-1), donde X^1 es halo (v.g., bromo, yodo) puede sufrir una reacción de Suzuki con ácido vinilborónico (10-2), para obtener el compuesto (10-3). La reacción típicamente requiere el uso de una base y un catalizador. Como ejemplos de bases, se incluyen, por ejemplo, carbonato de potasio, fosfato de potasio, *t*-butoxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y fluoruro de cesio. Como ejemplos de catalizadores, se incluyen, por ejemplo, tris(dibencilidina)acetona)dipaladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno]paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) y diclorometano. La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente, tal como, por ejemplo, agua, dioxano, dimetoxietano, dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares o
- 25

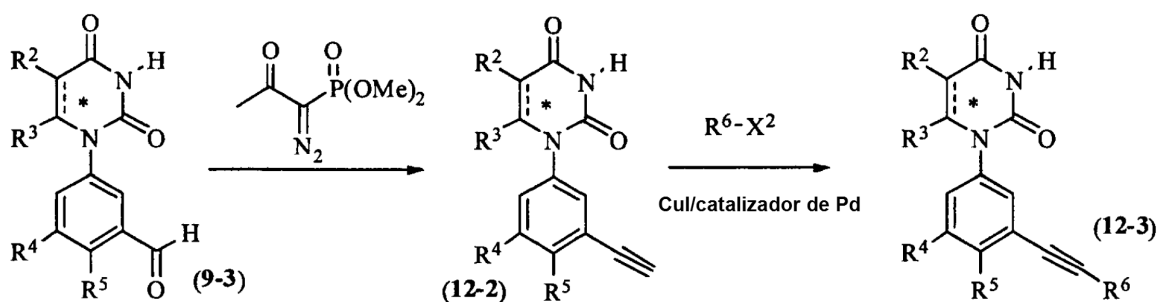
sus mezclas. La reacción puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

ESQUEMA 11

5

Se puede convertir el compuesto (11-1) en el compuesto (11-2) por tratamiento con diazometano en un solvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de acetato de paladio, a temperatura ambiente o en su proximidad, a lo largo de un período de aproximadamente 30 min. a aproximadamente 4 h.

10

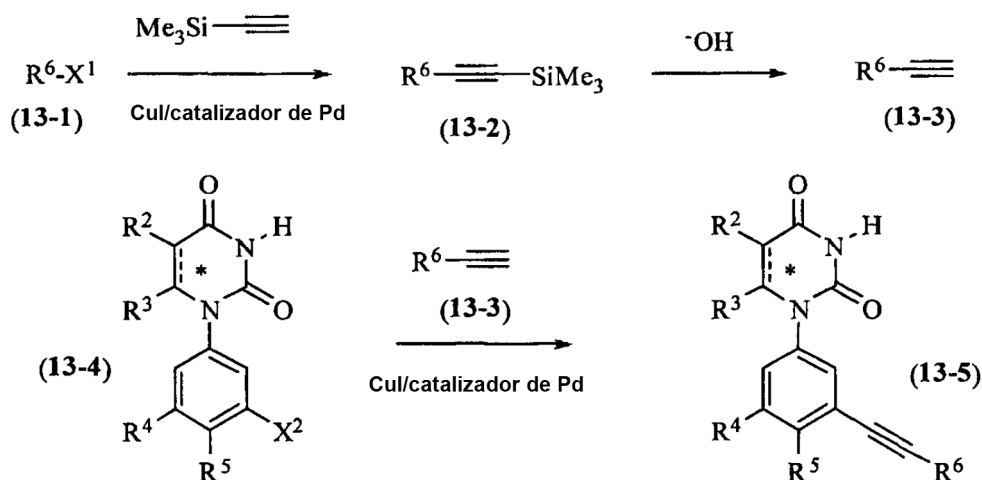
ESQUEMA 12

15 Se puede tratar el compuesto (9-3) con 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (preparado como describe Ohira, S., Syn. Comm. 19: 561-564 (1989)) en presencia de una base, como carbonato de potasio, en un solvente, tal como, por ejemplo, metanol, durante aproximadamente 8 a aproximadamente 24 h, a la temperatura ambiente o en su proximidad, para obtener el alquino (12-2). Se trata entonces el compuesto (12-2) con $\text{R}^6\text{-X}^2$, donde X^2 es yodo, bromo u -O-triflato, en presencia de yoduro de cobre(I), catalizador de paladio, base y eventualmente trifenilfosfina

20 adicional, en una atmósfera inerte, para obtener el compuesto (12-3). Como catalizadores de paladio adecuados, se incluyen, por ejemplo, tris(dibencilidina)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Como bases que pueden utilizarse, se incluyen, por ejemplo, trietilamina, dietilamina, diisopropilamina, carbonato de potasio eventualmente en presencia de bromuro de tetrabutilamonio y bicarbonato de sodio. Como solventes que pueden utilizarse, se incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida, agua,

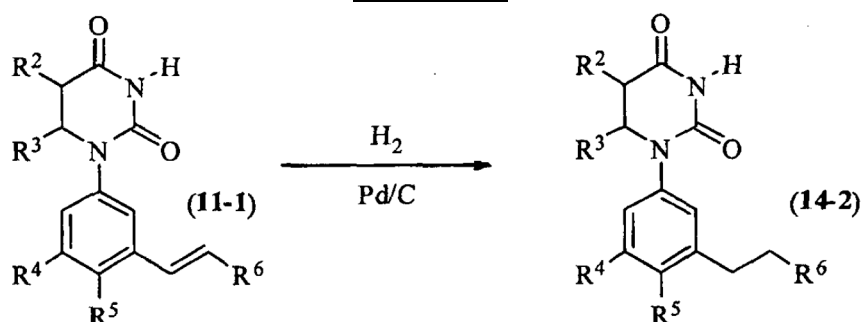
25 dioxano y tetrahidrofurano o sus mezclas. La reacción puede ser llevada a cabo desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de los solventes, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 48 h. El calentamiento a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 120°C en un reactor de microondas durante aproximadamente 5 a aproximadamente 15 min. también proporciona el compuesto (12-3).

ESQUEMA 13



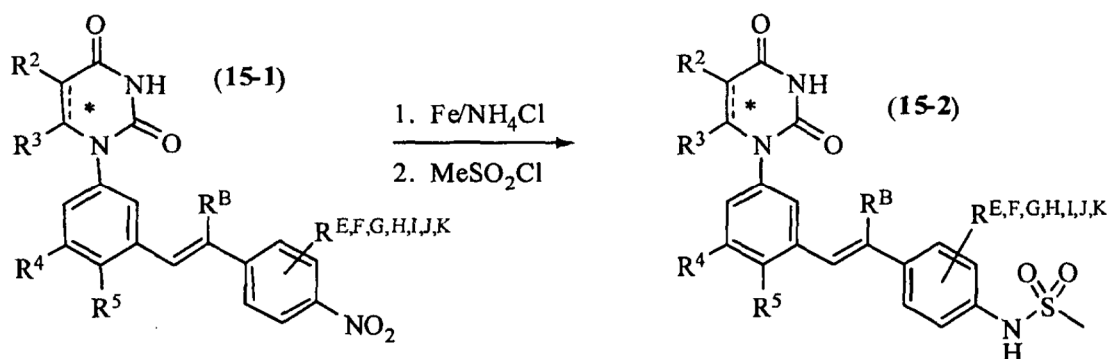
El compuesto (13-1), donde X¹ es bromo o yodo, puede reaccionar en una atmósfera inerte con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, acetato de paladio/trifenilfosfina o yoduro de cobre/cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), y una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, en un solvente, tal como, por ejemplo, tolueno o acetonitrilo, para obtener el compuesto (13-2). Se puede calentar la reacción hasta una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C, eventualmente en un tubo sellado, a lo largo de un período de aproximadamente 30 min. a aproximadamente 48 h. Se convierte el compuesto (13-2) en el compuesto (13-3) por tratamiento con una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o hidróxido de sodio, en un solvente, tal como, por ejemplo, metanol, a temperatura ambiente. El compuesto (13-3) reacciona con el compuesto (13-4), donde X² es bromo o yodo, en presencia de yoduro de cobre(I), catalizador de paladio, base y eventualmente trifenilfosfina adicional, en una atmósfera inerte, para obtener el compuesto (13-5). Como catalizadores de paladio adecuados, se incluyen, por ejemplo, tris(dibencilidina)acetona)dipaladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Como bases que pueden utilizarse, se incluyen, por ejemplo, trietilamina, dietilamina, diisopropilamina, carbonato de potasio eventualmente en presencia de bromuro de tetrabutilamonio y bicarbonato de sodio. Como solventes que pueden utilizarse, se incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida, agua, dioxano y tetrahidrofurano o sus mezclas. La reacción puede ser llevada a cabo a entre aproximadamente 40°C y la temperatura de reflujo de los solventes durante aproximadamente 15 min. a aproximadamente 48 h. El calentamiento con microondas a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 5 a aproximadamente 15 min. es un procedimiento de calentamiento alternativo para obtener el compuesto (13-5).

ESQUEMA 14



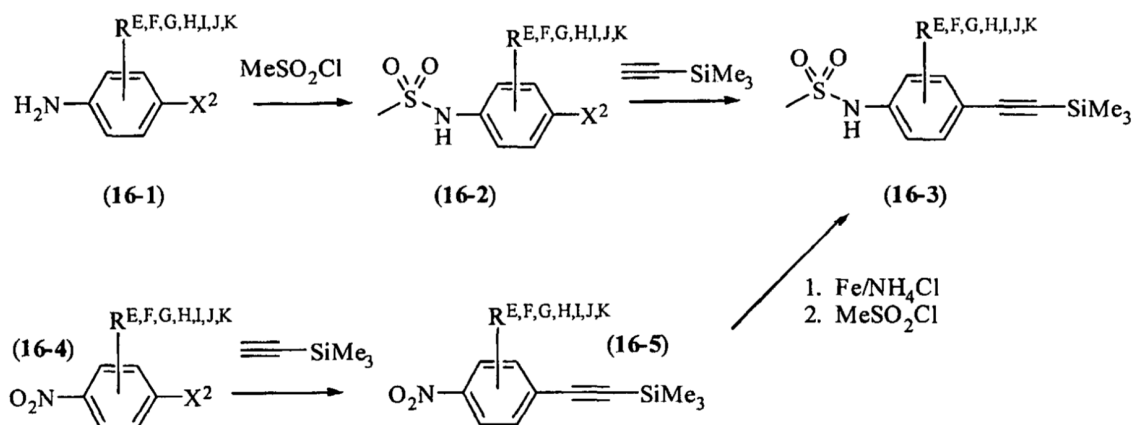
Se reduce el compuesto (11-1) para obtener el compuesto (14-2). Como condiciones típicas para esta reducción, se incluyen el uso de hidrógeno a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, paladio o platino sobre carbón, en un solvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol o hexano, a la temperatura ambiente o en su proximidad, a lo largo de un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h.

ESQUEMA 15



- 5 Se puede convertir el compuesto (15-1) en una secuencia de dos etapas en el compuesto (15-2). La etapa inicial conlleva la reducción del resto nitro aromático con polvo de hierro en presencia de un ácido débil, tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o ácido clorhídrico diluido, a temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 80°C, en una mezcla de solventes que contiene, por ejemplo, metanol, agua y tetrahidrofurano, a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. La segunda etapa consiste en la exposición de la anilina, preparada en la primera etapa, a cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, tal como piridina, en un solvente, tal como diclorometano, a la temperatura ambiente o en su proximidad.
- 10

ESQUEMA 16

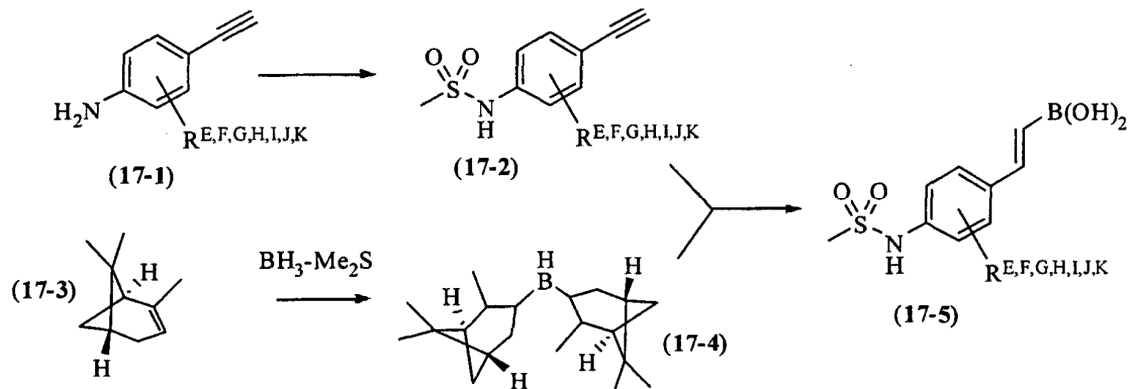


- 15 Se pueden convertir la anilina (16-1) y el compuesto nitro aromático (16-4), donde X² es, por ejemplo, bromo, yodo o triflato, en el compuesto (16-3). Se puede transformar el compuesto (16-1) en el compuesto (16-2) por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, tal como piridina, en un solvente, tal como diclorometano. Se convierte entonces el compuesto (16-2) en el compuesto (16-3) por tratamiento en una atmósfera inerte con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en combinación con yoduro de cobre(I) y, cuando X² es bromo, trifenilfosfina y una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, en un solvente, tal como tolueno o acetonitrilo, a aproximadamente 80°C.
- 20

- 25 El compuesto de fórmula (16-4) puede reaccionar en una atmósfera inerte con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) /yoduro de cobre(I), y una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, en un solvente, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a aproximadamente 80°C, para obtener el compuesto (16-5). Se puede convertir el compuesto (16-5) en el compuesto (16-3) en una secuencia de dos etapas. La etapa inicial conlleva la reducción del resto nitro aromático con polvo de hierro en presencia de un ácido débil, tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o ácido clorhídrico diluido, a temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 80°C, en una mezcla de solventes que contiene, por ejemplo, metanol, agua y tetrahidrofurano, a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. La segunda etapa consiste en la exposición de la anilina, preparada en la primera etapa, a cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, tal como piridina, en un solvente, tal como diclorometano, a la temperatura ambiente o en su proximidad.
- 30

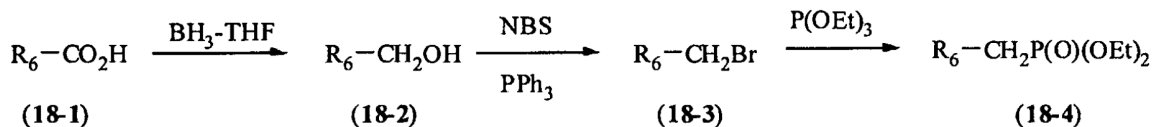
- 35 Se consigue la eliminación del grupo trimetilsililo del compuesto (16-3) como se describe para la producción del compuesto (13-3) en el Esquema 13 anterior.

ESQUEMA 17



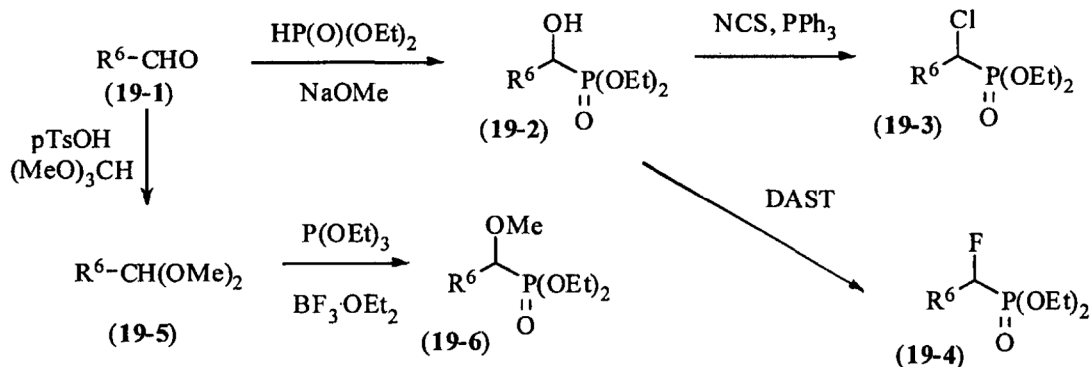
Se puede mesilar el compuesto (17-1) para obtener el compuesto (17-2) mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina, en un solvente, tal como, por ejemplo, diclorometano. Se puede exponer el compuesto (17-3) a un complejo de borano y sulfuro de dimetilo en un solvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 10°C, para obtener el compuesto (17-4). Se pueden combinar los compuestos (17-2) y (17-4) con acetaldehído en tetrahidrofurano a reflujo. El tratamiento posterior con agua a temperatura ambiente da el compuesto (17-5).

ESQUEMA 18



Se puede reducir el ácido carboxílico (18-1) con un complejo de boro y tetrahidrofurano con calentamiento, para obtener el alcohol (18-2). Se convierte el compuesto (18-2) en el correspondiente bromuro (18-3) con N-bromosuccinimida y trifetilfosfina en solventes tales como, por ejemplo, diclorometano, a temperatura ambiente durante varias horas. El tratamiento del compuesto (18-3) con fosfito de trietilo a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 3 h da el compuesto (18-4). Se puede usar el compuesto (18-4), por ejemplo, para preparar el compuesto (9-5) como se describe en el Esquema 9.

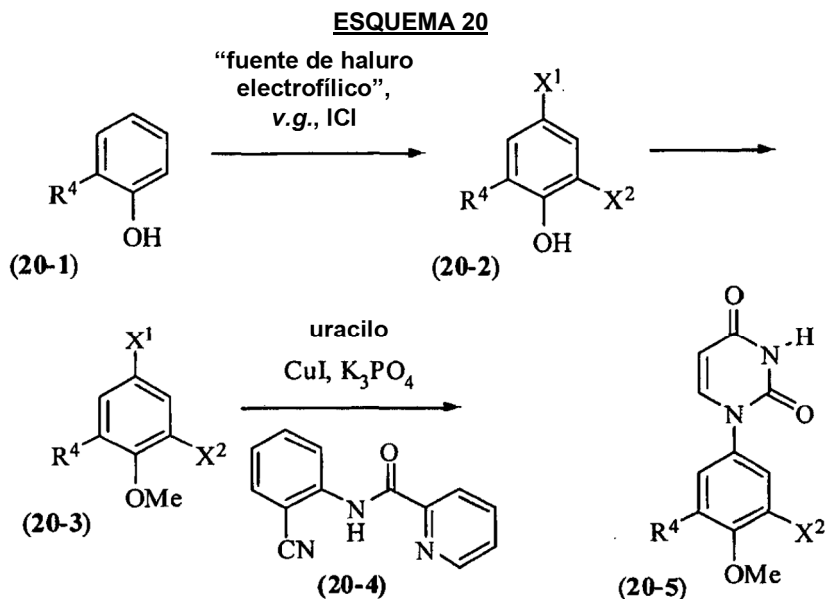
ESQUEMA 19



Se puede tratar el benzaldehído (19-1) con fosfonato de dietilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, metóxido de sodio, en un solvente, tal como, por ejemplo, metanol, a temperatura ambiente, para obtener el compuesto (19-2). Se puede tratar el compuesto (19-2) con N-clorosuccinimida y trifetilfosfina en diclorometano a temperatura ambiente, para obtener el compuesto (19-3). El compuesto (19-2) puede reaccionar también con trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST), para obtener el compuesto (19-4).

También se puede tratar el compuesto (19-1) con ácido p-toluensulfónico y ortoformiato de trimetilo en metanol a aproximadamente 50°C, para obtener el acetal (19-5). Se puede convertir el compuesto (19-5) en el compuesto (19-6) por exposición a fosfito de trietilo y dietileterato de trifluoruro de boro a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente la temperatura ambiente.

Los compuestos (19-3), (19-4) y (19-6) pueden ser usados, por ejemplo, para preparar el compuesto (9-5) como se describe en el Esquema 9.



5

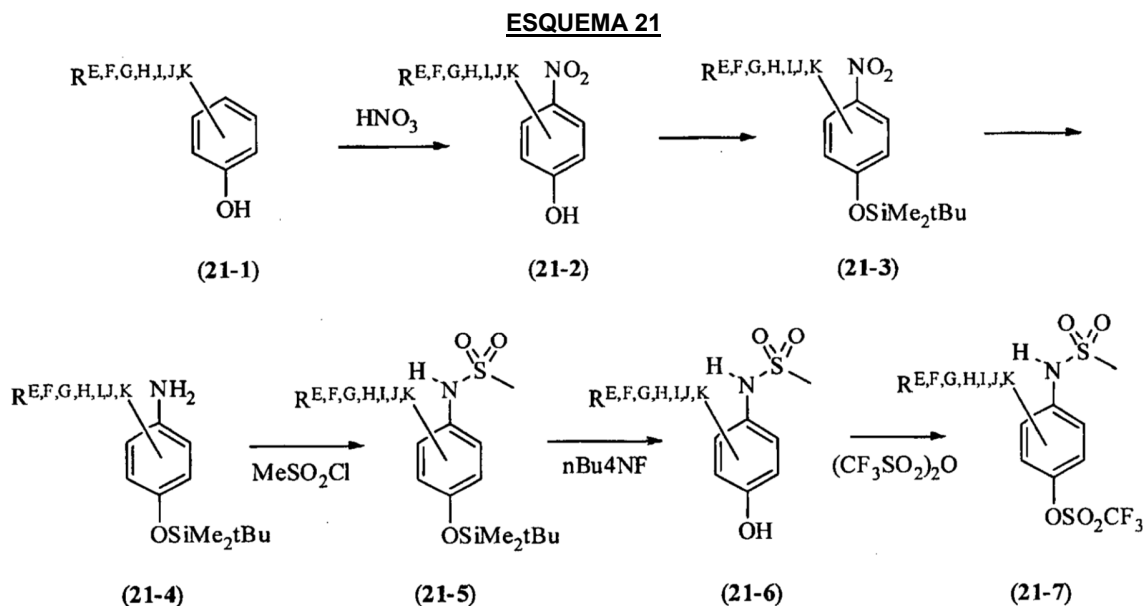
Se trata el fenol (20-1), donde R^4 es distinto de amino, con una fuente de haluro electrophilico, tal como, por ejemplo, monocloruro de yodo, para obtener el compuesto dihalogenado (20-2), donde X^1 y X^2 son independientemente bromo o yodo. Se transforma el compuesto (20-2) en el compuesto (20-3) por reacción de un agente alquilante, tal como, por ejemplo, sulfato de metilo, con una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en acetona a reflujo. Alternativamente, el yoduro de metilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, *t*-butóxido de potasio, en un solvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, también proporciona el compuesto (20-3). En aún otra alternativa, se puede metilar el compuesto (20-2) con (trimetilsilil)diazometano en un solvente, tal como, por ejemplo, *t*-butil metil éter. El compuesto (20-3) puede reaccionar con uracilo, ligando (20-4), yoduro de cobre(I) y fosfato de potasio en sulfóxido de dimetilo a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C, para obtener el compuesto (20-5).

10

15

Por ejemplo, cuando en el compuesto (20-3) R^4 es *terc*-butilo, X^1 es yodo y X^2 es yodo o bromo, se puede agitar el compuesto (20-3) con uracilo y compuesto (20-4) en presencia de CuI y K_2PO_4 en DMSO durante aproximadamente 15 a aproximadamente 24 h a aproximadamente 60°C, para obtener el compuesto (20-5). Son alternativas al ligando (20-4) para preparar (20-5) la 8-hidroxiquinolina y el 2-(2-piridil)bencimidazol.

20

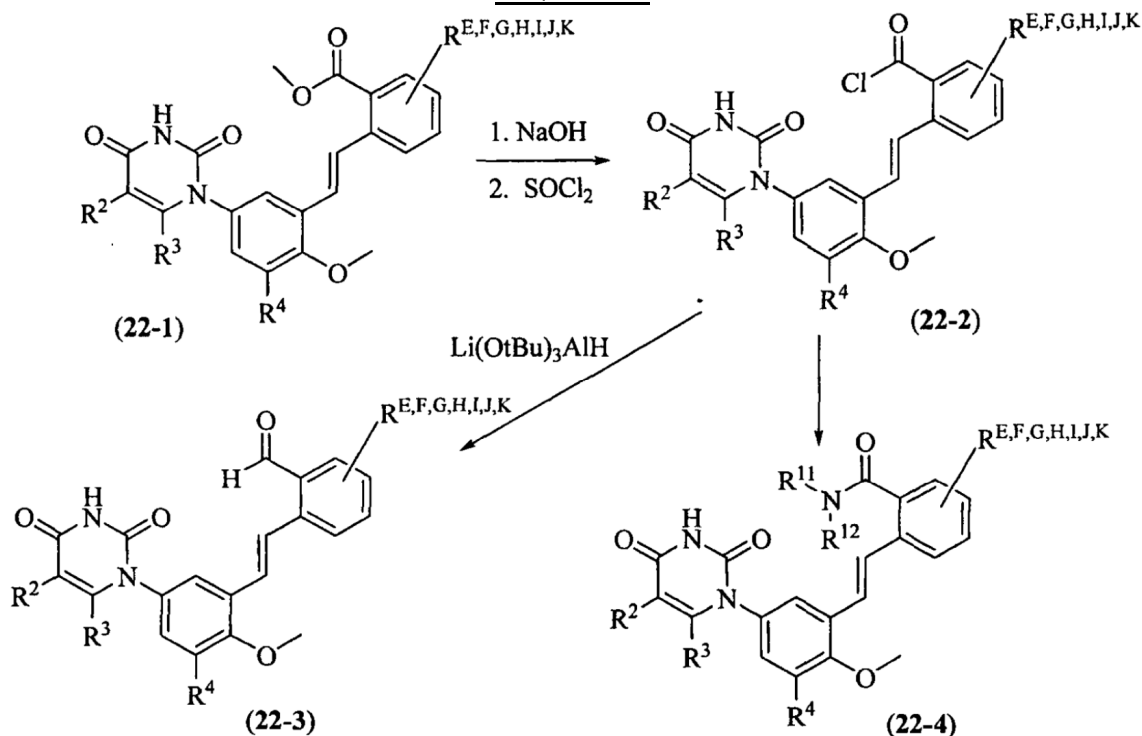


Se puede nitrar el compuesto (21-1) con ácido nítrico en ácido acético a un rango de temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 15°C, para obtener el compuesto (21-2). Se puede proteger el resto fenol del compuesto (21-2) como un éter silílico, *v.g.*, éter *t*-butildimetilsilílico, mediante tratamiento con un cloruro de sililo, tal como, por ejemplo, cloruro de *t*-butildimetilsililo, e imidazol en un solvente, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, a temperatura ambiente, para obtener el compuesto (21-3). Se puede reducir entonces el compuesto (21-3) usando condiciones conocidas para los expertos en la técnica, para obtener la correspondiente anilina (21-4).

Como condiciones típicas para esta reducción, se incluye el uso de hidrógeno a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, paladio o platino sobre carbón, en un solvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol, metanol o hexano, a la temperatura ambiente o en su proximidad, a lo largo de un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. Dependiendo de los grupos funcionales presentes, puede ser más apropiado un procedimiento de reducción alternativo, tal como, por ejemplo, la utilización de polvo de hierro en presencia de un ácido débil, tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o ácido clorhídrico diluido, a temperaturas de reflujo, en una mezcla de solventes que contiene, por ejemplo, metanol, agua y tetrahidrofurano, a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h.

Se puede sulfonilar entonces la anilina (21-4) con cloruro de metanosulfonilo en presencia de piridina en un solvente, tal como, por ejemplo, diclorometano. Se combinan el material de partida y los reactivos a aproximadamente 0°C y se deja luego que se calienten gradualmente hasta la temperatura ambiente en el curso de la reacción, para obtener el compuesto (21-5). Se elimina el grupo protector éter silílico en condiciones familiares para un experto en la técnica. Por ejemplo, el fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente transforma el compuesto (21-5) en el compuesto (21-6). Se puede sulfonilar el grupo fenol del compuesto (21-6) con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina, en un solvente, tal como, por ejemplo, diclorometano, a temperatura ambiente, para obtener el compuesto (21-7). Se puede usar el compuesto (21-7) como se describe en el Esquema 12 para preparar el compuesto (12-3).

ESQUEMA 22



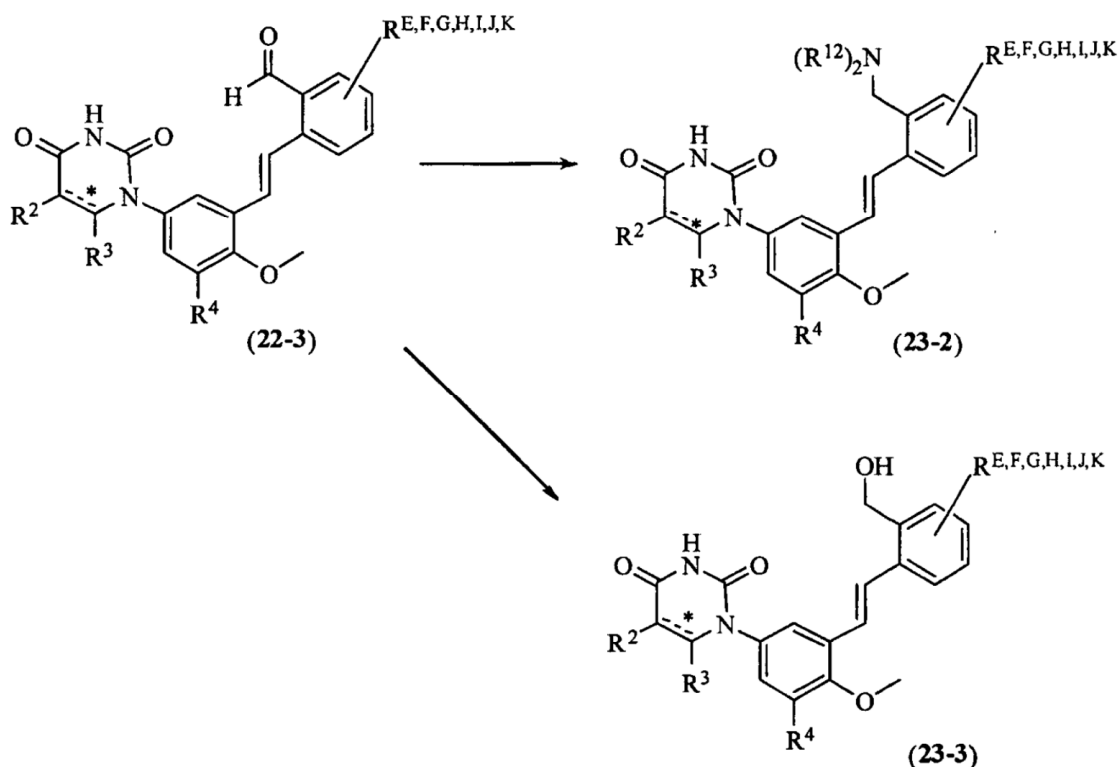
Se convierte el compuesto (22-1) en el compuesto (22-2) en una secuencia de dos etapas. Primeramente, se puede hidrolizar el compuesto (22-1) con una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio, en un solvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol o tetrahidrofurano o sus mezclas. Se puede agitar la mezcla de reacción resultante durante un período de aproximadamente 6 a aproximadamente 48 h a temperatura ambiente. En segundo lugar, se trata el ácido carboxílico intermedio en cloruro de tionilo a reflujo con o sin una cantidad catalítica de dimetilformamida durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4 h, para obtener el cloruro de ácido (22-2). El tratamiento con cloruro de tionilo a la temperatura de reflujo en solventes tales como, por ejemplo, cloroformo o tolueno, también proporciona el compuesto (22-2). El tratamiento del ácido carboxílico con cloruro de oxalilo en diclorometano con una cantidad catalítica de dimetilformamida también proporciona el

compuesto (22-2).

Se puede tratar el compuesto (22-2) con una amina o la correspondiente sal en un solvente, tal como, por ejemplo, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida o diclorometano, eventualmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina, trietilamina o diisopropilamina, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente o una temperatura próxima a ella hasta aproximadamente 100°C, durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 h, para obtener el compuesto (22-4), donde R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno o R^F o, tomados junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclilo de 5-6 miembros o un heterociclilo de 2 anillos fusionados.

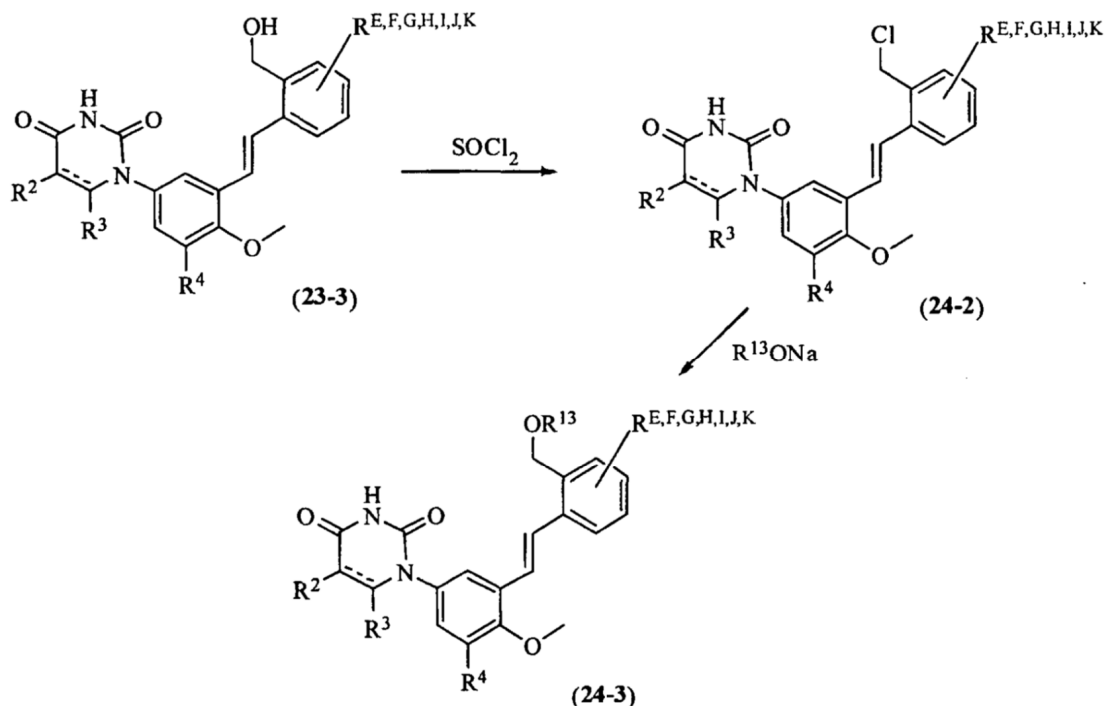
Se convierte el compuesto (22-2) en el correspondiente aldehído (22-3) por reducción con hidruro de litio y tri-*t*-butoxialuminio en un solvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -60°C a aproximadamente -78°C.

ESQUEMA 23

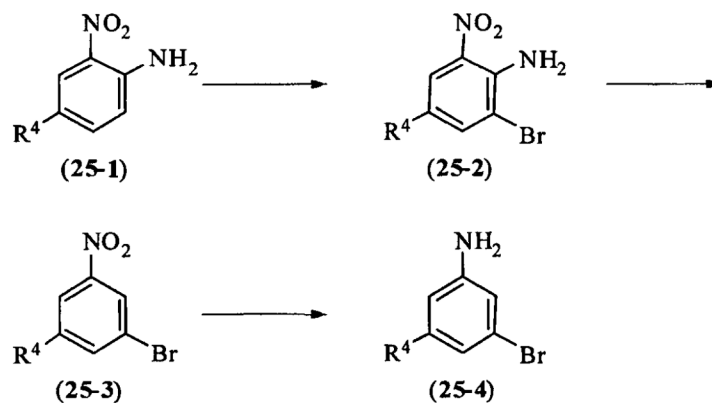


Se puede convertir el compuesto (22-3) en el compuesto (23-2), donde R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno o R^F o, tomados junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclilo de 5-6 miembros o un heterociclilo de 2 anillos fusionados mediante tratamiento con una amina, N(R¹¹)(R¹²), en presencia de un reductor, tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un solvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, diclorometano, dimetilacetamida o dimetilformamida, a lo largo de un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h. La reacción procede mejor frecuentemente a un pH ácido, que puede mantenerse mediante adición de ácido acético o ácido clorhídrico.

También se puede convertir el compuesto (22-3) en el compuesto (23-3) por reducción con hidruro de litio y tri-*t*-butoxialuminio en un solvente, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente.

ESQUEMA 24

5 Se puede convertir el compuesto (23-3) en el compuesto de fórmula (24-2) mediante tratamiento con cloruro de tionilo en diclorometano a temperatura ambiente. Se puede tratar el compuesto (24-2) con un alcóxido de sodio, R^{13}ONa , en una solución calentada del correspondiente alcohol, para obtener el compuesto (24-3), donde R^{13} es hidrógeno o R^{F} .

ESQUEMA 25

10

Se puede bromar el compuesto (25-1) mediante tratamiento con, por ejemplo, perbromuro de bromhidrato de piridinio en un solvente, tal como, por ejemplo, ácido acético, a la temperatura ambiente o en su proximidad, a lo largo de un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h, para obtener el compuesto (25-2). Se puede eliminar el grupo amino del compuesto (25-2) por exposición a nitrito de t-butilo en un solvente, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, a una temperatura inicialmente ambiente y que se aumenta luego hasta un rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 65°C, para obtener el compuesto (25-3). Se pueden añadir alícuotas adicionales de nitrito de t-butilo a temperatura ambiente, seguido de calentamiento hasta completarse la transformación. Se puede reducir el compuesto (25-3) al compuesto (25-4) mediante, por ejemplo, tratamiento con hierro y cloruro de amonio.

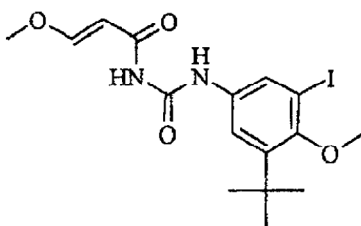
15

20

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan esta divulgación en modo alguno.

25 **Ejemplo A.** Preparación de (E)-N-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida



Parte A. Preparación de 2-*terc*-butil-4-nitrofenol

- 5 A una solución vigorosamente agitada de 2-*terc*-butilfenol (10 g, 66,6 mmol) en heptano (67 ml), se le añadió por goteo rápido una solución de ácido nítrico al 70% (4,25 ml, 66,6 mmol) diluido en agua (4,25 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla de color rojo oscuro/marrón resultante durante 2 h. Se recogió el sólido suspendido por filtración, se lavó con hexano (300 ml), agua (200 ml) y una vez más con hexano (200 ml), para obtener un polvo de color cacao, que fue secado hasta alcanzar una masa constante (4,65 g, 35,6%).

10

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

Se añadió gota a gota al producto de la Parte A (4,5 g, 23,05 mmol) disuelto en MeOH (120 ml) y agua (30 ml) monocloruro de yodo (1,155 ml, 23,05 mmol) a lo largo de un período de 10 min. Se agitó la mezcla durante 2 h y se diluyó en 1 l de agua y se dejó reposar durante la noche. Se recogió el material sólido por filtración y se lavó con 3x50 ml de agua y se secó a vacío durante la noche, para obtener un sólido de color tostado (7,14 g, 96%).

15

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

- 20 A una solución enfriada en un baño de hielo del producto de la Parte B (5,5 g, 17,13 mmol) en MTBE (15 ml) en un recipiente a presión de 50 ml, se le añadió TMS diazometano 2,0M (12,85 ml, 25,7 mmol), seguido de adición gota a gota de metanol (1,0 ml), lo que dio como resultado un burbujeo suave. Se selló el recipiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió y se liberó la presión. Se repartió la solución entre EtOAc y agua. Se lavó la capa orgánica con HCl 1,0M, una solución saturada de carbonato de potasio y NaCl saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, para obtener un aceite rojo, que fue usado sin purificación (5,4 g, 84%).

25

Parte D. Preparación de 3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxianilina

- 30 Se sometió a reflujo una mezcla del producto de la Parte C (5,80 g, 17,31 mmol), cloruro de amonio (1,389 g, 26,0 mmol) y hierro (4,83 g, 87 mmol) en THF/MeOH/agua (200 ml en total, 2/2/1) durante 2 h, se enfrió y se filtró a través de Celite. Se evaporó el filtrado y se repartió el residuo entre agua y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución salina acuosa saturada, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó, para obtener un aceite marrón (5,28 g, 100% de rendimiento).

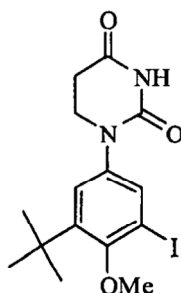
35

Parte E. Preparación de (E)-N-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida

A una solución del producto de la Parte E (3,05 g, 10 mmol) en DMF (50 ml) a -20°C bajo N₂, se le añadió por goteo rápido una solución 0,4M en benceno de isocianato de (E)-3-metoxiacrililoilo (50,0 ml, 20,00 mmol, preparada por el método de Santana *et al.*, J. Heterocyclic Chem. 36: 293 (1999)). Se agitó la solución durante 15 min. a -20°C, se calentó hasta la temperatura ambiente durante 45 min. y se diluyó en EtOAc. Se lavó la capa de EtOAc con 4 x 300 ml de agua y 2 x 100 ml de solución salina acuosa saturada, se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta obtener un sólido marrón. Se trituro el residuo en Et₂O/hexano, para obtener un polvo fino, que se recogió por filtración y se secó, para obtener un polvo de color tostado (2,46 g, 57%).

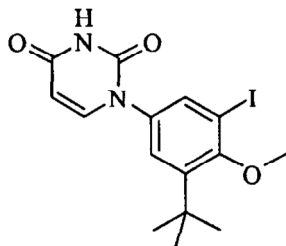
40

Ejemplo B. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)dihidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona



5 A una suspensión del producto del Ejemplo A (2,46 g, 5,69 mmol) en etanol (50 ml), se le añadió una solución de 5,5 ml de H₂SO₄ en 50 ml de agua y se calentó la mezcla a 110°C durante 2,5 h, para obtener una solución transparente. Se enfrió la solución y se diluyó con 50 ml de agua con agitación, para obtener un sólido de color blanco crudo, que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (2,06 g, 90%).

Ejemplo C. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona



10

Parte A. Preparación de 2-*terc*-butilfenol-4,6-diyodofenol

15 Se trató una solución de 2-*terc*-butilfenol (20,0 g, 133 mmol) en metanol (266 ml) con lentejas de hidróxido de sodio (6,39 g, 160 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se hubo disuelto todo el hidróxido de sodio y se enfrió después en un baño de hielo-sal hasta -2°C. Se añadió yoduro de sodio (15,0 g, 100 mmol) y se añadió luego una solución al 10% de hipoclorito de sodio (45 ml, 73,3 mmol) gota a gota a un ritmo tal que la temperatura de la solución no subiera por encima de 1,3°C. Se repitió esta secuencia de eventos (3x) hasta que se hubo añadido un total de 60 g (400 mmol) de yoduro de sodio, y se añadió la solución de hipoclorito de sodio hasta que el color de la solución cambió de verde claro-amarillo al color del té helado ligero. Esto requirió todos menos 16 ml de los 180 ml totales de solución de hipoclorito de sodio medidos. Enfriando continuamente a aproximadamente 2°C, se añadió gota a gota una solución de tiosulfato de sodio pentahidrato (20 g) en agua (100 ml) a lo largo de 20 min. Después de la adición, se acidificó la solución hasta pH 3 mediante adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado (se necesitaron aproximadamente 35 ml de los 40 ml colocados en el embudo de adición). Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con >1 litro de agua. Se succionó el sólido de color salmón hasta dejarlo lo más seco posible y se secó en un horno a vacío a 50°C durante 18 h. Estos procedimientos dieron el producto (49,61 g, 93%) como un sólido de color tostado.

Parte B. Preparación de 1-*terc*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno

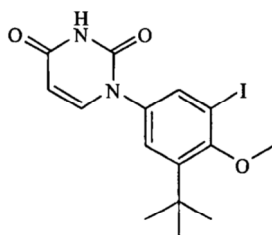
30 Se trató una solución del producto de la Parte A (20,0 g, 49,7 mmol) en acetona (140 ml) con yoduro de metilo (3,9 ml, 8,83 g, 62,2 mmol) y una solución al 50% (p/p) de hidróxido de sodio (3,02 ml, 4,58 g, 57,2 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Se concentró la mezcla a vacío hasta un volumen de aproximadamente 50-60 ml, seguido de dilución con heptano (80 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa orgánica con solución saturada de cloruro de sodio. La desecación (Na₂SO₄) y la concentración a vacío dieron el producto (20,59 g, 99%) como un aceite amarillo claro.

Parte C. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona

40 Se desgasificó una suspensión del producto de la Parte B (12,04 g, 28,9 mmol), uracilo (3,89 g, 34,7 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (1,29 g, 5,79 mmol) y fosfato tribásico de potasio (12,9 g, 60,8 mmol) en DMSO (181 ml) rociando con nitrógeno durante 1 h. Se trató entonces la mezcla con yoduro de cobre(I) (551 mg, 2,89 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 10 min. Se calentó luego la mezcla a 60°C durante 18 h. Se vertió después la mezcla en agua (600 ml) y se acidificó hasta pH 3 por adición de una solución de ácido clorhídrico 4N. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se extrajo la capa orgánica con agua (3x), solución saturada de cloruro de amonio (1x) y solución saturada de cloruro de sodio. Se secó la solución y se trató con gel de (3-mercaptopropil)sílice, seguido de agitación durante 2 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se trituró el sólido obtenido con éter-acetato de etilo (>10:1) y se recogió por filtración y se lavó con éter. Después de secar en un horno a vacío a 50°C durante 2 h, estos procedimientos dieron el producto (2,75 g) como un sólido blanco. Se concentraron los licores madre a vacío, para obtener un sólido ámbar. Se cromatografió este material sobre un cartucho de gel de sílice Flash 65, eluyendo con un 20-100% de acetato de etilo en hexanos. Estos procedimientos dieron un sólido prácticamente blanco, que se trituró con éter-hexanos y se recogió por filtración. Después de secar en un horno a vacío durante 3 h, estos procedimientos dieron otros 4,31 g del producto como un sólido blanco. Rendimiento total: 7,06 g (61%).

Ejemplo D. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona

55



Parte A. Preparación de 2-*tert*-butil-4,6-diyodofenol

- 5 Se disolvió 2-*tert*-butilfenol (99,95 g, 665,36 mmol) en 1.250 ml de metanol y se convirtió en el correspondiente fenóxido con 31,96 g (799,0 mmol, 1,2 equiv.) de hidróxido de sodio agitando las lentejas de hidróxido de sodio a temperatura ambiente y enfriando después la mezcla de reacción en un baño de hielo/sal. Se añadieron yoduro de sodio (299,34 g, 1.997,07 mmol, 3,0 equiv.) y lejía al 8,3% (1.265,83 g, 1.411,39 mmol, 2,1 equiv.) a la solución de reacción fría en cuatro porciones iguales, siendo añadida la lejía mientras se mantenía la mezcla de reacción a 0°C. Se añadieron 500 ml de una solución al 20% (p/p) de tiosulfato de sodio a lo largo de un período de 18 minutos, elevándose la temperatura de $-0,6^{\circ}\text{C}$ a $2,5^{\circ}\text{C}$. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente 3 añadiendo 197,5 ml de HCl conc. a lo largo de un período de 97 min., yendo la temperatura de la reacción de $1,2^{\circ}\text{C}$ a $4,1^{\circ}\text{C}$. Se filtró la suspensión resultante y se lavó la torta húmeda con ~ 2 l de agua. Se dejó la torta húmeda en el embudo Buchner a vacío durante la noche (aproximadamente 15 h), para obtener 289,33 g (rendimiento ajustado a la potencia = 254,61 g) del producto del título.

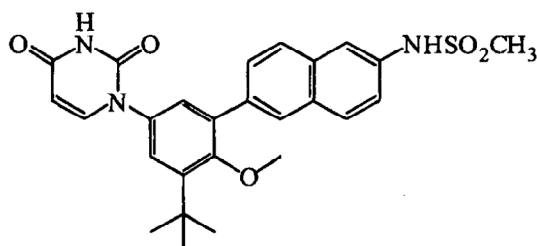
Parte B. Preparación de 1-*tert*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno

- 20 Se disolvió el producto de la Parte A (ensayo 93%, 21,6 g, 50 mmol) en 140 ml de acetona. Se añadió yoduro de metilo (4,2 ml, 67,5 mmol, 1,35 equiv.), seguido de hidróxido de sodio acuoso al 50% (5,0 g, 62,5 mmol, 1,25 equiv.). Se agitó la reacción durante la noche y se concentró después a aproximadamente 50-60 ml. Se añadieron 80 ml de heptanos, seguidos de 50 ml de agua, y se agitaron y separaron las capas, y se retroextrajo la capa acuosa con 20 ml de heptanos. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron dos veces con 50 ml cada una de NaCl acuoso al 10%, para obtener 91,1 gramos de una solución en heptanos, que según el análisis dio 19,1 g del compuesto del título.

Parte C. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona

- 30 Se cargaron uracilo (33,3 g, 297 mmol, 1,2 equiv.), K_3PO_4 (106 g, 500 mmol, 2,1 equiv.), CuI (4,6 g, 24,2 mmol, 0,1 equiv.) y *N*-(2-cianofenil)picolinamida (6,4 g, 28,7 mmol, 0,12 equiv.) en un matraz y se creó una atmósfera inerte con argón. Se cambió el solvente del 1-*tert*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno a MeCN, se disolvió en 1 l de DMSO y se roció con argón y se añadió a los sólidos. Se calentó la reacción hasta 60°C durante 16 h. Después de enfriar, se diluyó la reacción con 2 l de EtOAc y se lavó con 2,6 l de agua (se retroextrajo con 3 x 1 l de EtOAc). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con 2 x 1 l de $(\text{CuOAc})_2$ 0,25M, luego con 2 x 830 ml de NH_4Cl al 15% y luego con 800 ml de solución salina acuosa saturada. Se concentró entonces la capa orgánica y se capturó con 1 l de heptano y se trituró después con heptano:*i*PrOAc 85:15 (v/v) a reflujo durante 4 h. Después de enfriar, se recogió el producto por filtración y se lavó con 330 ml adicionales de heptanos:EtOAc 85:15 v/v, para obtener, después de secar, 66,9 g (70% de rendimiento) del producto como un sólido blanco.

- 40 **Ejemplo E.** Preparación de *N*-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida



- 45 Se roció una solución de 100 ml de agua y 300 ml de THF con nitrógeno y se transfirió después mediante cánula y presión de nitrógeno a un matraz que contenía 19,9965 g (49,96 mmol) del producto del Ejemplo D, 20,8234 g (59,97 mmol, 1,20 equivalentes) de *N*-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)metanosulfonamida y 21,8711 g (103,03 mmol, 2,06 equivalentes) de fosfato de potasio, que había sido purgado con nitrógeno. Se volvió

a rociar la solución resultante con nitrógeno.

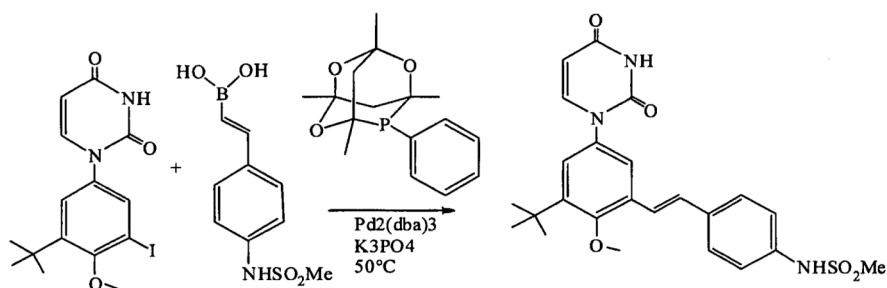
Se roció THF (100 ml) con nitrógeno y se transfirió después mediante cánula y presión de nitrógeno a un matraz que contenía 462,8 mg (0,51 mmol, 0,01 equivalentes) de Pd₂dba₃ y 735,8 mg (2,52 mmol, 0,05 equivalentes) de 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano, que había sido purgado con nitrógeno. Se volvió a rociar la solución resultante con nitrógeno.

Se transfirió la solución de THF/agua inicial mediante cánula y presión de nitrógeno al matraz que contenía el catalizador y ligando en THF. Se calentó la reacción hasta 50°C y se agitó durante la noche bajo una presión positiva de nitrógeno. Se tomó una muestra de la reacción a la mañana siguiente. La HPLC de la muestra mostró un 0,28% PA de material de partida de yodouracilo, un 76,8% PA de producto y un 5,2% PA de boronato.

Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se lavó, en tres porciones, con una solución de 5,84 g de L-cisteína y 81,4 g de cloruro de sodio en 550 ml de agua que había sido rociada con nitrógeno. Se filtró la solución de THF a través de una almohadilla de Celite. Se aclaró la almohadilla con 100 ml de THF, que se combinó con la solución de THF original. Se concentró la solución de THF en el rotavapor a 136 g. Se añadieron a la suspensión blanca 405 ml de acetato de etilo con buena agitación. Se filtró la suspensión después de agitar durante la noche. Se lavó la torta húmeda con 2x50 ml de acetato de etilo. Se secó el sólido, un solvato de acetato de etilo, en el horno de vacío a 50°C. Pesó 25,49 g.

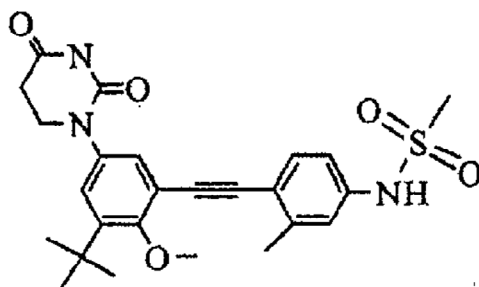
Se agitaron el sólido y 8,7 g de gel de sílice derivatizado con 3-mercaptopropilo en 500 ml de THF y se filtraron luego a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado en el rotavapor, para obtener 13,08 g de un sólido blanco. Se extrajo el sólido que se había filtrado sobre la almohadilla de Celite con 500 ml de THF a 60°C. Se concentró la solución de THF a 66 g y se trató con 206 ml de acetato de etilo. Se filtró y secó el sólido que precipitó, para obtener 9,13 g de producto. Se combinó este sólido con el sólido original y se suspendió en 100 ml de etanol 200 proof 3A. Se filtró y se secó en el horno de vacío a 50°C, para obtener 20,74 g de producto.

Ejemplo F. Preparación de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida



Se cargaron el ácido borónico (96% de potencia) (3,75 g, 15,6 mmol, 1,2 eq.), el producto del Ejemplo D (5,0 g, 12,5 mmol), ligando Cytec (175 mg, 5% mol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,4% mol) y fosfato de potasio (5,25 g, 25,0 mmol, 2 eq.) en un matraz RB de 3 bocas. Se purgaron los sólidos con nitrógeno durante 10 min. Se rociaron 75 ml de THF:agua 4:1 durante 10 min. y se cargaron en el matraz. Se agitó la mezcla para disolver los sólidos, seguido de calentamiento de la mezcla a 50°C en obscuridad durante la noche. La HPLC mostró que la reacción no se había completado después de agitar durante la noche (quedaba ~2% de yodouracilo). Se diluyó la mezcla de reacción con 375 ml de DCM y 250 ml de ácido cítrico al 10%. Se agitó la mezcla en un embudo separador y se separaron las capas. Se lavó la capa de DCM con una solución de 0,6 g de L-cisteína en 250 ml de NaHCO₃ al 5% durante 30 min., lo que cambió el color de la capa de DCM de naranja a amarillo. Se repitió el tratamiento con 0,6 g de L-cisteína en 250 ml de NaHCO₃ al 5% durante 30 min., seguido de un lavado con 250 ml de NaHCO₃ al 5% y un lavado con 250 ml de NaCl al 10%. Se trató la capa de DCM con 2 g de sílice tiourea durante 30 min. Se añadió 1 g de carbono para decolorar, se mezcló durante 5 min. y se filtró a través de hy-flo. Se lavó la torta húmeda con DCM. Se extrajo entonces la solución de DCM, para obtener 6,74 g de un sólido amarillo claro. Los sólidos eran ~92% puros. Se calentaron los sólidos en una mezcla de 192 ml de DCM y 9 ml de MeOH. Nunca se disolvieron por completo. Se enfrió hasta la temperatura ambiente con mezcla. Se añadieron 80 ml de heptano y comenzó a cristalizar más producto. Se agitó la suspensión a lo largo del fin de semana. Se añadieron 50 ml de heptano en porciones hasta añadir un total de 230 ml de heptano. Se filtró el producto. Se midió el filtrado en 1,21 mg/ml a 210 nm y 1,35 a 220 nm, lo que es igual a una pérdida de 522-582 mg en los licores o una pérdida del 9-10% frente a lo teórico. Se lavó la torta húmeda con 50 ml de una mezcla de 27 ml de heptano:22 ml de DCM:1 ml de MeOH. El lavado contenía 0,5 mg/ml de producto o 25 mg (0,4% frente a lo teórico). El rendimiento del producto fue de 5,22 g (88,9%) y la pureza del 99,2% PA. Se extrajo el yodouracilo en la cristalización. Se sometieron muestras en estado sólido a análisis y pruebas analíticas para la determinación del Pd. La RMN no mostró ningún solvente residual.

Ejemplo I. Preparación de N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-3-metilfenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.9)



5

Parte A. Preparación de 2-*tert*-butil-4-nitrofenol

A una solución vigorosamente agitada de 2-*tert*-butilfenol (10 g, 66,6 mmol) en heptano (67 ml), se le añadió por goteo rápido una solución de ácido nítrico al 70% (4,25 ml, 66,6 mmol) diluido con agua (4,25 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla de color rojo oscuro/marrón resultante durante 2 h. Se recogió el sólido suspendido por filtración y se lavó con hexano (300 ml), agua (200 ml) y de nuevo hexano (200 ml), para obtener el compuesto del título como un polvo de color cacao, que se secó hasta alcanzar una masa constante (4,65 g, 35,6%).

15

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

Se añadió al producto de la Parte A (4,5 g, 23,05 mmol) disuelto en MeOH (120 ml) y agua (30 ml) monoclóruo de yodo (1,155 ml, 23,05 mmol) gota a gota a lo largo de un período de 10 min. Se agitó la mezcla durante 2 h y se diluyó en 1 l de agua y se dejó reposar durante la noche. Se recogió el material sólido por filtración y se lavó con 3 x 50 ml de agua y se secó a vacío durante la noche, para obtener el compuesto del título como un sólido de color tostado (7,14 g, 96%).

20

Parte C. Preparación de 1-*tert*-butil-3-yodo-2-metoxi-5-nitrobenzeno

A una solución enfriada en un baño de hielo del producto de la Parte B (5,5 g, 17,13 mmol) en MTBE (15 ml) en un recipiente a presión de 50 ml, se le añadió TMS diazometano 2,0M (12,85 ml, 25,7 mmol), seguido de adición gota a gota de metanol (1,0 ml), lo que dio como resultado un burbujeo suave. Se selló el recipiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió y se liberó la presión. Se repartió la solución entre EtOAc y agua. Se lavó la capa orgánica con HCl 1,0M, solución saturada de carbonato de potasio y NaCl saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, para obtener el compuesto del título como un aceite rojo, que se usó sin purificación (5,4 g, 84%).

30

Parte D. Preparación de 3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxianilina

Se sometió a reflujo una mezcla del producto de la Parte C (5,80 g, 17,31 mmol), cloruro de amonio (1,389 g, 26,0 mmol) y hierro (4,83 g, 87 mmol) en THF/MeOH/agua (200 ml en total, 2/2/1) durante 2 h, se enfrió y se filtró a través de Celite. Se evaporó el filtrado y se repartió el residuo entre agua y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución salina acuosa saturada, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó, para obtener el compuesto del título como un aceite marrón (5,28 g, 100% de rendimiento).

35

40 Parte E. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)dihidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona

Se trató el producto de la Parte D (8,2 g, 26,9 mmol) con ácido acrílico (5,53 ml, 81 mmol) y se agitó durante la noche, para obtener una mezcla extremadamente viscosa. Se trató la mezcla con ácido acético (60 ml) y urea (7,3 g 120 mmol), se calentó a 120°C durante 24 h, se enfrió y se concentró. Se azeotropizó el residuo con 3 x 100 ml de tolueno, para obtener un sólido de color marrón/tostado. Se suspendió el sólido en una mezcla de 50 ml de EtOAc y 100 ml de NaHCO₃ saturado y se agitó durante 30 min. para neutralizar cualquier resto de ácido acético. Se recogió el sólido por filtración y se lavó repetidamente con porciones de 50 ml de agua y finalmente con hexano/EtOAc 3:1 (50 ml), para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco crudo, que se secó hasta alcanzar una masa constante (7,1 g, 66%).

45

50

Parte F. Preparación de N-(4-yodo-3-metilfenil)metanosulfonamida

Se trató una solución de 4-yodo-3-metilfenilamina (4,37 g, 18,75 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) con piridina (6,07 ml, 75 mmol), seguido de adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (1,607 ml, 20,63 mmol), para obtener una mezcla rojiza/naranja. Se agitó la mezcla durante 2 h, se concentró y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa de EtOAc

55

con HCl 1M, agua y NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4) y se filtró. Se trató el filtrado de EtOAc con carbón activado durante 30 min. a 50°C y se filtró a través de un tapón de sílice de 10 g y se concentró, para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (5,5 g, 94%).

5 Parte G. Preparación de N-(3-metil-4-((trimetilsilil)etnil)fenil)metanosulfonamida

Se purgó una mezcla del producto de la Parte F (3,11 g, 10 mmol), yoduro de cobre(I) (0,067 g, 0,35 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0,351 g, 0,50 mmol), trietilamina (6,97 ml, 50,0 mmol) y trimetilsililacetileno (1,684 ml, 12,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml) con burbujeo de N_2 durante 5 min. y se calentó bajo N_2 a 80°C durante 30 min. Se vertió la mezcla de reacción en 200 ml de EtOAc y se repartió con agua añadiendo suficiente HCl 1M como para llevar el pH a 1. Se agitó vigorosamente la mezcla durante 15 min. y se separaron las capas. Se lavó la capa de EtOAc secuencialmente con NaHCO_3 acuoso al 10%, agua y NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se trató el filtrado con 2,0 g de gel de sílice Si-tiol Silicycle, se agitó durante 2 h y se filtró a través de una almohadilla de 1 pulgada de gel de sílice. Se concentró el filtrado y se sometió el residuo a cromatografía instantánea en sílice eluyendo con hexano/EtOAc 9:1 \rightarrow hexano/EtOAc 3:1, para obtener el compuesto del título como un sólido beis (2,7 g, 96%).

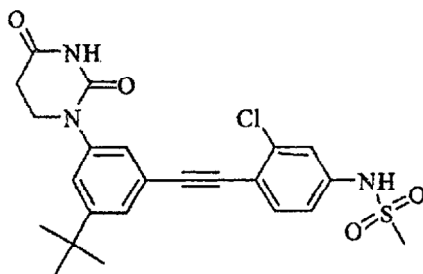
Parte H. Preparación de N-(4-etnil-3-metilfenil)metanosulfonamida

20 Se trató el producto de la Parte G (1,13 g, 4,01 mmol) en MeOH (20,07 ml) con NaOH 1M (8,43 ml, 8,43 mmol), se agitó durante 1 h, se repartió en EtOAc/agua y se acidificó cuidadosamente hasta pH 3 con HCl 1M. Se lavó la capa de EtOAc con solución salina acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, para obtener el compuesto del título como un sólido de color tostado (820 mg, 98%).

25 Parte I. Preparación de N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-metilfenil)metanosulfonamida

Se purgó una mezcla de los productos de la Parte E (1,38 g, 3,43 mmol) y la Parte H (0,79 g, 3,78 mmol), yoduro de cobre(I) (0,023 g, 0,12 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0,12 g, 0,172 mmol) y trietilamina (2,392 ml, 17,16 mmol) en acetonitrilo (60 ml) con burbujeo de N_2 durante 5 min. y se calentó en un baño de aceite bajo N_2 a 80°C durante 20 min. Se vertió la mezcla de reacción en 400 ml de EtOAc caliente y se repartió con agua añadiendo suficiente HCl 1M como para llevar el pH a 1. Se agitó vigorosamente la mezcla durante 15 min. y se separaron las capas. Se lavó la capa de EtOAc secuencialmente con NaHCO_3 10%, agua y NaCl saturado. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se filtró. Se trató el filtrado con 4,0 g de gel de sílice Si-tiol Silicycle, se calentó a reflujo suave durante 2 h, se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de 1 pulgada de gel de sílice. Se concentró el filtrado hasta obtener un sólido amarillo, que se recristalizó disolviéndolo en EtOAc/MeOH caliente (270 ml/30 ml), reduciendo el volumen a 100 ml y dejando enfriar. Se recogió el precipitado resultante por filtración y se recristalizó una segunda vez, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (760 mg, 46%). P.f. $>280^\circ\text{C}$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,46 (s, 3 H) 2,70 (t, $J=6,62$ Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,77 (t, $J=6,62$ Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 7,08 (dd, $J=8,46$, 1,84 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,25 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 9,99 (s, 1H) 10,36 (s, 1H).

45 **Ejemplo 2.** Preparación de N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)etnil)-3-clorofenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.3)



Parte A. Preparación de 3-*tert*-butil-5-(clorocarbonil)benzoato de metilo

50 Se calentó una mezcla de ácido 3-*tert*-butil-5-(metoxicarbonil)benzoico (9,18 g, 38,9 mmol, preparado por el método de Carter *et al.*, WO2005021500A1), cloruro de tionilo (75 ml) y 1 gota de DMF en tolueno (200 ml) a reflujo durante 2 h, se enfrió y se concentró. Se azeotropizó el residuo con tolueno (3 x 50 ml) y se secó a alto vacío, para obtener el compuesto del título como un sólido céreo de color blanco crudo (9,9 g, rendimiento cuantitativo).

55 Parte B. Preparación de 3-(azidocarbonil)-5-*tert*-butilbenzoato de metilo

Se añadió al producto de la Parte A (9,9 g, 38,9 mmol) en acetona (200 ml) por goteo rápido una solución de azida sódica (10,12 g, 156 mmol) disuelta en agua (20 ml). Se agitó la mezcla durante 2 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con H₂O y solución salina acuosa saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (9,9 g, 97%).

5

Parte C. Preparación de 3-amino-5-*terc*-butilbenzoato de metilo

Se calentó el producto de la Parte B (9,9 g, 37,9 mmol) en tolueno (100 ml) a reflujo durante 1 h y se concentró, para obtener el isocianato intermediario, que se disolvió en DME (60 ml), se trató con HCl al 8% (150 ml) y se agitó durante 16 h. Se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en agua, se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con 3 x 100 ml de EtOAc. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con NaCl saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se cromatografió el producto bruto en sílice eluyendo con hexano/EtOAc 2:1, para obtener el compuesto del título como un aceite (2,7 g, 35%).

10

15 Parte D. Preparación de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metilo

Se calentó una mezcla del producto de la Parte C (2,34 g, 11,29 mmol) y ácido acrílico (2,32 ml, 33,9 mmol) en tolueno (60 ml) a reflujo bajo nitrógeno durante 24 h, se enfrió y se concentró. Se trató entonces el residuo resultante con urea (2,03 g, 33,9 mmol) en ácido acético (35 ml) y se calentó a 120°C durante 24 h, se enfrió y se concentró. Se azeotropizó el residuo con 3 x 50 ml de tolueno y se disolvió en 100 ml de EtOAc. Se lavó la capa orgánica con bicarbonato diluido, H₂O y solución salina acuosa saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (2,1 g, 61%).

20

25 Parte E. Preparación de ácido 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)benzoico

Se agitó una mezcla del producto de la Parte D (1,8 g, 5,91 mmol) y NaOH 1M (29,6 ml, 29,6 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (15 ml) durante 24 h y se concentró. Se trató el residuo con 50 ml de HCl 1M y se extrajo en EtOAc. Se lavó la capa de EtOAc con H₂O y solución salina acuosa saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, para obtener un sólido blanco. Se combinó esta urea intermediaria con 20 ml de HCl concentrado y se calentó a 100°C durante 1 h, se enfrió y se diluyó con 75 ml de agua helada, para obtener un sólido, que se recogió por filtración y se secó hasta alcanzar una masa constante, para obtener el compuesto del título como un polvo incoloro (1,6 g, 93%).

25

30

Parte F. Preparación de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)benzaldehído

Se calentó una solución del producto de la Parte E (0,8 g, 2,76 mmol) en dicloruro sulfuroso (25 ml) a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se concentró. Se azeotropizó el residuo con 3 x 25 ml de tolueno, para obtener un polvo blanco. Se disolvió este cloruro de ácido en THF anhidro (25 ml), se enfrió hasta -78°C bajo nitrógeno y se trató gota a gota con hidruro de litio y tri-*terc*-butoxialuminio 1M (3,03 ml, 3,03 mmol) en THF. Se agitó la solución a -78°C durante 3 h y se apagó en frío con HCl 1M, se calentó hasta la temperatura ambiente y se extrajo con 3 x 25 ml de EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua, bicarbonato al 10% y solución salina acuosa saturada y se secaron con sulfato de sodio. Se filtró el EtOAc y se concentró, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,77 g, rendimiento cuantitativo).

35

40

Parte G. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-*etinilfenil*)dihidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona

Se agitó una mezcla del producto de la Parte G (913 mg, 3 mmol), 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (749 mg, 3,90 mmol, preparado por el método de Ohira, Syn. Comm. 19 (3&4) 561-564 (1989)) y carbonato de potasio (829 mg, 6,00 mmol) en MeOH (20 ml) durante 16 h y se acidificó cuidadosamente con HCl 1M. Se extrajo la mezcla con 2 x 50 ml de CH₂Cl₂. Se combinaron los orgánicos, se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con (CH₂Cl₂/MeOH) 20:1, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (415 mg, 46%).

45

50

Parte H. Preparación de N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)etnil)-3-clorofenil)metanosulfonamida

Se combinó una mezcla del producto de la Parte G (40,5 mg, 0,15 mmol), yoduro de cobre(I) (1,4 mg, 7,5 μmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (5,26 mg, 7,50 μmol), N-(3-cloro-4-yodofenil)metanosulfonamida (52,2 mg, 0,158 mmol, preparada a partir de 3-cloro-4-yodoanilina por el método del Ejemplo 43, Parte F) y trietilamina (0,105 ml, 0,750 mmol) en acetonitrilo (2 ml) en un tubo de microondas de 5 ml sellado y se purgó con burbujeo de N₂ durante 5 min. Se calentó la mezcla mediante microondas a 70°C durante 5 min., se enfrió y se concentró. Se purificó el material bruto en un cartucho de sílice de 4 g eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 99,5:0,5 → CH₂Cl₂/MeOH 97:3. Se combinaron y concentraron las fracciones deseadas. Se trituró el material en una cantidad mínima de EtOAc y se recogió el sólido blanco por filtración y se secó, para obtener el compuesto del título (28 mg, 39%). P.f. 278-280°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 3,82 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,20 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,35 (s, 2 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H) 7,66 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

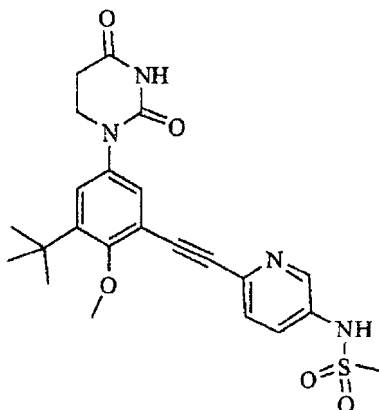
55

60

65

Ejemplo 3. Preparación de N-(6-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)piridin-3-

il)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.25)



5 Parte A. Preparación de N-(6-yodopiridin-3-il)metanosulfonamida

A una solución de 6-yodopiridin-3-amina (1,077 g, 4,90 mmol) en diclorometano (40 ml) y piridina (1,98 ml, 24,49 mmol) a temperatura de baño de hielo, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,401 ml, 2,444 mmol). Se dejó que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante cuatro días. Se trató la mezcla de reacción con ácido acético al 5% y se dejó agitar durante 20 min. a temperatura ambiente. Se lavó la fase orgánica con agua (2x50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se añadió lentamente el residuo en porciones a agua rápidamente agitada (100 ml) y se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, para obtener el compuesto del título (0,7287 g, 49,9%).

15 Parte B. Preparación de N-(6-((trimetilsilil)etnil)piridin-3-il)metanosulfonamida

Se combinó el producto de la Parte A (566 mg, 1,899 mmol) con yoduro de cobre(I) (17 mg, 0,089 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (73 mg, 0,104 mmol) en un tubo a presión. Se añadió acetonitrilo anhidro (17 ml), seguido de trietilamina (1,323 ml, 9,49 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión amarilla resultante con agitación durante 5 min. y se añadió luego trimetilsililacetileno (0,526 ml, 3,80 mmol). Se sumergió el recipiente en un baño de aceite precalentado a 80°C. Se dejó agitar a la mezcla de reacción con calentamiento durante 2 h, se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de fondo redondo. Se eliminaron los volátiles a vacío y se fraccionó en residuo marrón por cromatografía (instantánea) en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), para obtener el producto del título (0,4539 g, 89%) como un sólido de color tostado.

25 Parte C. Preparación de N-(6-etinilpiridin-3-il)metanosulfonamida

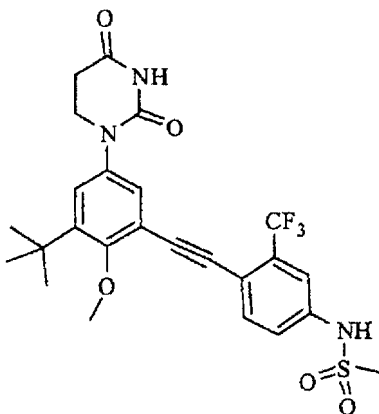
Se disolvió el producto de la Parte B (0,533 g, 1,984 mmol) en metanol (17 ml) y se añadió una solución de hidróxido de sodio 2N (2 ml, 4,17 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Se dejó agitar a la mezcla durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua y se ajustó el pH a neutro con ácido acético glacial. Se diluyó la fase orgánica con acetato de etilo adicional, se lavó después varias veces con solución salina acuosa saturada y se concentró a vacío, para obtener el compuesto del título como un sólido de color tostado (0,3266 g, 84%).

35 Parte D. Preparación de N-(6-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)piridin-3-il)metanosulfonamida

Se combinó el producto de la Parte C (75 mg, 0,382 mmol) con el producto obtenido como se describe en el Ejemplo 1, Parte E (146 mg, 0,363 mmol), yoduro de cobre(I) (7,42 mg, 0,039 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18,24 mg, 0,026 mmol) en un tubo de vidrio de pared gruesa y se selló el recipiente con un tapón alabeado de septo. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió acetonitrilo anhidro (10 ml), seguido de trietilamina (0,266 ml, 1,911 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión marrón resultante durante 5 min. y se sumergió luego el tubo en un baño de aceite precalentado a 80°C. Se monitorizó la reacción por LC/MS. Se añadieron tres alícuotas adicionales del alquino (un total de 71 mg, 0,362 mmol), cada una en THF (1 ml), mediante jeringa en el transcurso de 8 h. Se vertió a continuación la mezcla de reacción en 150 ml de acetato de etilo caliente (45°C), se repartió con solución salina acuosa saturada (75 ml) y se dejó agitar durante 15 min. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x25 ml) y se secó la fase orgánica combinada (MgSO₄) y se filtró. Se trató el filtrado con un gramo de gel de sílice Si-tiol Silicycle y se calentó bajo nitrógeno con agitación durante 90 min. Se eliminó el gel de sílice por filtración y, después de concentrar a vacío, se aisló el producto bruto como un sólido naranja claro. Se obtuvo el compuesto del título (0,1315 g, 73,1%) como un sólido de color blanco crudo por cromatografía (instantánea) en gel de sílice usando un gradiente en etapas de acetato de etilo en hexanos, seguido de metanol en diclorometano. P.f. 191-

192,5°C (d). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, $J=6,62$ Hz, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 3,78 (t, $J=6,62$ Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 7,30 (d, $J=2,94$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=1,47$ Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 10,29 - 10,34 (m, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

- 5 **Ejemplo 4.** Preparación de N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.18)



- 10 Parte A. Preparación de N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida

Se preparó el compuesto del título por reacción de 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina con cloruro de metanosulfonilo como se describe en el Ejemplo 3, Parte A.

- 15 Parte B. Preparación de N-(3-(trifluorometil)4-((trimetilsilil)etnil)fenil)metanosulfonamida

Se combinó el producto de la Parte A (2,00 g, 6,29 mmol) con trifetilfosfina (0,211 g, 0,805 mmol) y acetato de paladio (II) (0,099 g, 0,440 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador y se llevó a cabo la reacción como describen W.B Austin *et al.*, J. Org. Chem., 46 (11): 2280 (1981). Se añadió tolueno (40 ml), seguido de trietilamina (80 ml) y trimetilsililacetileno (4,41 ml, 31,4 mmol). Se purgó la solución amarilla resultante con nitrógeno durante 5 min. a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción bajo nitrógeno en un baño de aceite a 80°C durante 24 h. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y se cromatografió el residuo en gel de sílice (acetato de etilo-hexanos), para obtener el compuesto del título como un sólido de color tostado (1,4554 g, 69%).

25

- Parte C. Preparación de N-(4-etnil-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida

Se disolvió el producto de la Parte B (0,378 g, 1,126 mmol) en metanol (8 ml) y se trató con carbonato de potasio (0,322 g, 2,331 mmol) a temperatura ambiente. Después de 90 min., se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y HCl diluido. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó después (MgSO_4) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo-hexano), para obtener el compuesto del título como un aceite transparente, que cristalizó lentamente con el reposo (0,2502 g, 84%).

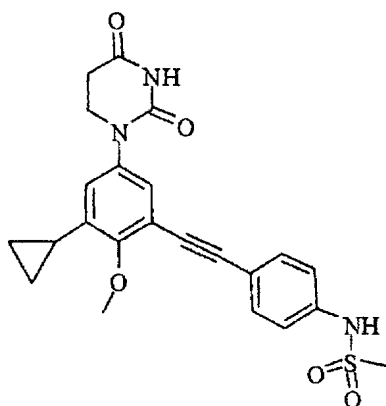
30

- 35 Parte D. Preparación de N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida

Se trató el producto de la Parte C (0,2502 g, 0,950 mmol) con el producto obtenido como se describe en el Ejemplo 1, Parte E (0,364 g, 0,905 mmol), como se detalla en el Ejemplo 3, Parte D. Se obtuvo el compuesto del título (0,3195 g, 65,7%) como un sólido blanco por trituración del producto bruto con éter-diclorometano. P.f. 257,5-261°C (d). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,71 (t, $J=6,62$ Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,78 (t, $J=6,43$ Hz, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 7,29 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,83 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

40

- 45 **Ejemplo 5.** Preparación de N-(4-((3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.23)



Parte A. Preparación de 3-bromo-2-metoxi-5-nitrobenzaldehído

5 En una botella a presión de un tamaño apropiado se pusieron 3-bromo-2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído comercial (2,46 g, 10,00 mmol), yodometano (6,23 ml, 100 mmol), óxido de plata (2,317 g, 10,00 mmol) y acetonitrilo (50 ml). Se selló la botella y se calentó con agitación a 50°C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado, para obtener un residuo sólido, que se trituró con hexano, se recogió por filtración y se secó. Se purificó el sólido resultante por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo), para obtener el compuesto del título (1,2 g, 46%).

Parte B. Preparación de 3-ciclopropil-2-metoxi-5-nitrobenzaldehído

15 Se combinó el producto de la Parte A (0,65 g, 2,50 mmol) con ácido ciclopropilborónico (0,279 g, 3,25 mmol), fosfato de potasio (1,85 g, 8,75 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (0,092 g, 0,250 mmol), acetato de paladio (II) (0,028 g, 0,125 mmol) y tolueno-agua, 20:1 v/v (12 l) en un tubo de microondas. Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 min. y se calentó después a 100°C en un reactor de microondas durante 20 min. Se repartió la mezcla a continuación con acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con solución salina acuosa saturada y se concentró a vacío, para obtener un residuo, que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo), para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,47 g, 85%).

Parte C. Preparación de 1-ciclopropil-3-etinil-2-metoxi-5-nitrobenzeno

25 El producto de la Parte B (0,20 g, 0,904 mmol) reaccionó con fosfonato de 1-diazo-2-oxopropilo (0,182 g, 0,949 mmol), preparado por el método de Ohira, Syn. Comm. 19 (3&4) 561-564 (1989), como se describe en el Ejemplo 2, Parte G. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo-hexanos), para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo claro que cristaliza en reposo (0,155 g, 79%).

Parte D. Preparación de N-(4-((3-ciclopropil-2-metoxi-5-nitrofenil)etinil)fenil)metanosulfonamida

30 Se combinó el producto de la Parte C (0,155 g, 0,712 mmol) en un matraz de fondo redondo con N-(4-yodofenil)metanosulfonamida (0,212 g, 0,712 mmol), preparada como en el Ejemplo 1, Parte F, substituyendo con 4-yodoanilina la 4-yodo-3-metilnilina. Se añadieron a esta mezcla yoduro de cobre(I) (10,31 mg, 0,054 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,034 g, 0,048 mmol), trietilamina (0,496 ml, 3,56 mmol) y acetonitrilo anhidro (14 ml). Se unió un condensador de reflujo y se purgó la mezcla con nitrógeno durante 5 min. y se calentó después bajo nitrógeno en un baño de aceite a 80°C durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexanos, para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,1887 g, 68,6%).

Parte E. Preparación de N-(4-((5-amino-3-ciclopropil-2-metoxifenil)etinil)fenil)metanosulfonamida

45 Se combinó el producto de la Parte D (0,184 g, 0,475 mmol) con hierro (0,133 g, 2,38 mmol) y cloruro de amonio (0,050 g, 0,932 mmol) en un matraz de fondo redondo. Se añadió a esto etanol (1 ml), tetrahidrofurano (THF) (2 ml) y agua (2 ml) y se calentó la mezcla resultante con agitación vigorosa bajo nitrógeno hasta 80°C en un baño de aceite durante un total de 4,5 h. Al completarse el calentamiento, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de arena y Celite. Se lavó la almohadilla del filtro con THF y se concentraron los filtrados combinados a vacío. Se repartió el residuo entre agua y diclorometano. Se lavaron los orgánicos con agua y luego se secaron (MgSO₄) y concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexanos, para obtener el compuesto del título como un aceite ámbar (0,1098 g, 65%).

50

Parte F. Preparación de N(4-((3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida

5 El producto de la Parte E (0,1098 g, 0,308 mmol) reaccionó con ácido acrílico (1,27 ml, 18,48 mmol) como se describe en el Ejemplo 1, Parte E. Se trató el producto bruto en ácido acrílico con urea (0,094 g, 1,558 mmol) y ácido acético glacial (1,3 ml) y se calentó después bajo nitrógeno hasta 120°C en un baño de aceite durante once horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se diluyó con agua. Se recogió el sólido resultante por filtración a vacío, se lavó con agua y se secó a vacío, para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,0877 g, 63%). La purificación por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo-hexano y luego diclorometano-metanol dio material analítico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H) 7,53 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,26 (dd, J=5,52, 2,94 Hz, 3 H) 6,84 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 2,68 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,16 (s, 1 H) 0,94 - 1,03 (m, 2 H) 0,63-0,74 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando la anterior discusión:

15 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,82 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,24 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,39 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 10,08 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

20 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)etnil)-3-metil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.2). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (s, 9 H) 2,44 (s, 3 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,82 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,07 (dd, J=8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,39 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

25 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(feniletinil)fenil)dihidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona (compuesto IAL2-1,4). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,78 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 3 H) 7,55 - 7,63 (m, 2 H) 10,37 (s, 1 H).

30 N-(3-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.7). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₄) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,23 - 7,35 (m, 3 H) 7,35 - 7,46 (m, 3 H) 9,94 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

35 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.8). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,77 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,25 (dd, J=5,52, 2,94 Hz, 3 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 10,09 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

40 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-metilfenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.10). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (s, 9 H) 2,32 (s, 3 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,26 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,32 - 7,44 (m, 3 H) 7,48 (s, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

45 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-etilfenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.11). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 - 1,28 (m, 3 H) 1,36 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,81 (c, J=7,72 Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 7,10 (dd, J=8,27, 2,02 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,25 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

50 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-fluorofenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.12). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 6,98 - 7,20 (m, 2 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,61 (t, J=8,27 Hz, 1 H) 10,37 (s, 2 H).

55 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-fluorofenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.13). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,42 - 7,61 (m, 3 H) 9,89 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

60 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-clorofenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.14). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 7,21 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J=4,60, 2,39 Hz, 2 H) 7,67 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

65 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-clorofenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.15). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,29 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,75 (s, 1

H) 9,65 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

5 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-metoxifenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.16). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,63 - 2,76 (m, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,77 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 6,79-6,89 (m, 1 H) 6,91 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

10 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-(trifluorometoxi)fenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.17). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,29 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,52 - 7,69 (m, 3 H) 10,06 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

15 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.19). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,72 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,78 (s, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,29 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,57 - 7,73 (m, 1 H) 7,80 - 7,94 (m, 2 H) 9,62 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

20 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-fluoro-5-metilfenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.20). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,45 (s, 3 H) 2,71 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,28 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=11,03 Hz, 1 H) 9,80 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

25 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-cloro-2-fluorofenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.21). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 7,31 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

30 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.22). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,78 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=10,66 Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

35 N-(6-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-5-metilpiridin-3-il)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.24). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 3,79 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 7,30 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

40 2,2,2-trifluoroacetato de N-(5-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)piridin-2-il)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-1.26). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,78 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,01 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 10,93 (s, 1 H).

45 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)naftalen-1-il)metanosulfonamida (compuesto IA-L2-2.1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,82 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,72 (m, 2 H) 7,87 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,99 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H).

50 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-metilfenil)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,46 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J=8,27, 2,02 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,31 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,51 (m, 2 H) 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 11,42 (s, 1 H).

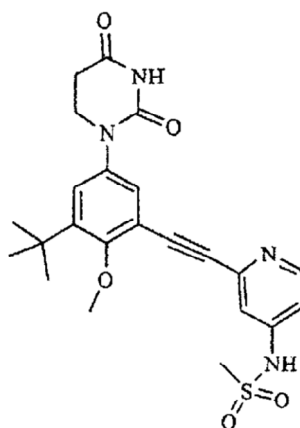
55 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-clorofenil)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.2) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,12 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,33 (s, 1 H) 11,42 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

60 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-fluoro-5-metilfenil)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.3). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,45 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,36 (m, 2 H) 7,48 (d, J=10,66 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 9,81 (s, 1 H) 11,43 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

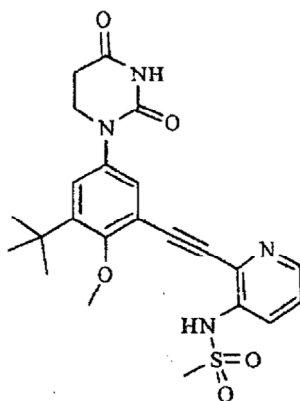
65 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2,6-difluorofenil)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.4). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,10 (s, 3 H) 4,10 (s, 3 H) 5,66 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,46-7,58 (m, 3 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,74 (s, 1 H) 11,44 (d,

J=1,84 Hz, 1 H).

- 5 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.5). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,17 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 5,66 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=10,66 Hz, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 11,43 (d, J=1,84 Hz, 1 H).
- 10 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-hidroxifenil)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.6). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,04 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 5,64 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 9,97 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 11,41 (d, J=2,21 Hz, 1 H).
- 15 2-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-5-(metilsulfonamido)benzoato de metilo (compuesto IB-L2-1.7). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 3,09 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,46 (m, 2 H) 7,74 (m, 3 H) 10,30 (s, 1 H) 11,42 (d, J=1,84 Hz, 1 H).
- 20 N-(6-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)piridin-3-il)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.8). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,13 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 7,75 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H) 11,43 (d, J=1,84 Hz, 1 H).
- 25 N-(5-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)pirazin-2-il)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.9). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 3,38 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,62 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 11,43 (s, 2 H).
- 30 N-(3-*terc*-butil-4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.10). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 1,49 (s, 9 H) 3,06 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J=8,27, 2,02 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=6,80, 2,39 Hz, 2 H) 7,43 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H).
- 35 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-3-(morfolino-4-carbonil)fenil)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.11). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 3,11 (s, 3 H) 3,19 (t, J=4,92 Hz, 2 H) 3,50 (t, J=4,95 Hz, 2 H) 3,65 (m, 4 H) 4,01 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,29 (m, 2 H) 7,42 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 11,43 (d, J=1,56 Hz, 1 H).
- 40 N-(2-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)-5-(metilsulfonamido)fenil)acetamida (compuesto IB-L2-1.12). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,10 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 5,66 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,04 (dd, J=8,46, 2,21 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,53 (m, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,73 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 11,44 (d, J=2,21 Hz, 1 H).
- 45 N-(4-((5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-yodo-2-metoxifenil)etnil)-3-metilfenil)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-1.15). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 5,65 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J=8,46, 2,19 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,47 (d, J=1,26 Hz, 1 H).
- 50 N-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)naftalen-1-il)metanosulfonamida (compuesto IB-L2-2.1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 3,08 (s, 3 H) 4,17 (s, 3 H) 5,67 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,71 (m, 3 H) 7,78 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 11,45 (d, J=1,84 Hz, 1 H).



IA-L2-1.5



IA-L2-1.6

Ensayo de inhibición de la polimerasa del VHC

5 Se incubaron diluciones seriadas dobles (ensayo de inhibición fraccionada) o un rango más reducido de diluciones que abarcan la CI_{50} del inhibidor (ensayo de unión estrecha) de los inhibidores con Tris-HCl 20mM, pH 7,4, $MnCl_2$ 2mM, ditioneitol 1mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 1mM, GTP de 60 a 125 μ M y $\Delta 21$ NS5B de 20 a 50nM (VHC Cepa 1B (BK, número de acceso del Genbank M58335, o H77, número de acceso del Genbank AF011751) durante 15 min. a temperatura ambiente. Se inició la reacción por adición de CTP 20 μ M, ATP 20 μ M, 3H -UTP 1 μ M (10 mCi/umol), ARN plantilla 5 nM y 0,1 U/ μ l de inhibidor de ARNasa (RNasin, Promega) y se dejó que procediera durante 2 a 4 h a temperatura ambiente. El volumen de reacción era de 50 μ l. La reacción finalizó por adición de 1 volumen de espenina 4mM en Tris-HCl 10mM, pH 8,0, EDTA 1mM. Tras incubación durante al menos 15 min. a temperatura ambiente, se capturó el ARN precipitado por filtración a través de un filtro GF/B (Millipore) en un formato de 96 pocillos. Se lavó la placa del filtro tres veces con 200 μ l cada una de espermina 2mM, Tris-HCl 10mM, pH 8,0, EDTA 1mM, y 2 veces con etanol. Después de secar al aire, se añadieron 30 μ l de cóctel de centelleo Microscint 20 (Packard) a cada pocillo y se determinaron las cpm retenidas por recuento de centelleo. Se calcularon los valores de la CI_{50} por medio de una ecuación de regresión no lineal de dos variables usando un control no inhibido y una muestra control totalmente inhibida para determinar el mínimo y el máximo para la curva. Se realizaron ensayos de unión estrecha sobre aquellos compuestos que exhibían valores de CI_{50} menores de 0,005 μ M en el ensayo de inhibición fraccionada con objeto de medir con mayor precisión los valores de la CI_{50} . Se representaron las cpm retenidas frente a la concentración de inhibidor y se ajustaron a la ecuación 1 usando regresión no lineal (ref. 1) para obtener los valores de la CI_{50} :

$$25 \quad \text{Cpm retenidas} = \frac{A[\sqrt{(IC_{50}+I_t-E_t)^2+4*IC_{50}*E_t}-(IC_{50}+I_t-E_t)]}{I_t} \quad (\text{ecuación 1})$$

donde $A=V_{\text{máx}}[S]/2(K_m+[S])$; I_t =concentración de inhibidor total y E_t =concentración activa total de enzima.

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

La secuencia del ARN plantilla utilizado era: 5'-GGGCGAAUUG GGCCUCUAG AUGCAUGCUC GAGCGGCCGC
 CAGUGUGAUG GAUAUCUGCA GAAUUCGCC UUGGUGGCUC CAUCUUAGCC CUAGUCACGG
 CUAGCUGUGA AAGGUCCGUG AGCCGCUUGA CUGCAGAGAG UGCUGAUACU GGCCUCUCUG
 CAGAUCAAGUC-3'

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

Tabla Cl_{50}

compuesto	1a	1b	compuesto	1a	1b
IA-L2-1.1	B	A	IA-L2-1.2	A	A
IA-L2-1.3	A	A	IA-L2-1.4	C	C
IA-L2-1.7	B	B	IA-L2-1.8	A	A
IA-L2-1.9	A	A	IA-L2-1.10	B	B
IA-L2-1.11	A	B	IA-L2-1.12	A	A
IA-L2-1.13	A	A	IA-L2-1.14	A	A
IA-L2-1.15	B	B	IA-L2-1.16	A	B
IA-L2-1.17	B	B	IA-L2-1.18	A	A
IA-L2-1.19	C	B	IA-L2-1.20	A	B
IA-L2-1.21	A	B	IA-L2-1.22	B	B
IA-L2-1.23	C	C	IA-L2-1.24	A	B
IA-L2-1.25	A	B	IA-L2-1.26	B	B
IB-L2-1.1	A	B	IB-L2-1.2	A	B
IB-L2-1.3	A	B	IB-L2-1.4	B	B
IB-L2-1.5	B	B	IB-L2-1.6	A	B
IB-L2-1.7	A	B	IB-L2-1.8	A	B
IB-L2-1.9	C	B	IB-L2-1.10	A	B
IB-L2-1.11	B	B	IB-L2-1.12	B	B
IB-L2-1.15	C	C	IA-L2-2.1	B	B
IB-L2-2.1	B	B			

Ensayo de replicones de la polimerasa del VHC

Se usaron dos líneas celulares de replicones subgenómicos estables para la caracterización de los compuestos en cultivo celular: una derivada del genotipo 1a-H77 y una derivada del genotipo 1b-Con1 (obtenidas de Apath, LLC, St. Louis, MO). Todas las construcciones de replicones eran replicones subgenómicos bicistrónicos similares a los descritos por Bartenschlager y colaboradores (Lohmann *et al.*, Replication of Subgenomic Hepatitis C Virus RNAs in a Hepatoma Cell Line, SCIENCE 285: 110-3(1999)). La construcción de replicones del genotipo 1a contiene la región codificante de NS3-NS5B derivada de la cepa H77 del VHC (1a-H77) (Blight *et al.*, Efficient Replication of Hepatitis C Virus Genotype 1a RNAs in Cell Culture, J. VIROL. 77: 3181-90 (2003)). El replicón tiene también un indicador de luciferasa de luciérnaga y un marcador seleccionable de neomicina fosfotransferasa (Neo). Estas dos regiones codificantes, separadas por la proteasa FMDV 2a, comprenden el primer cistron de la construcción de replicón bicistrónico, conteniendo el segundo cistron la región codificante de NS3-NS5B con adición de mutaciones adaptativas E1202G, K1691R, K2040R y S2204I. La construcción del replicón 1b-Con es idéntica al replicón 1a-H77, excepto por el hecho de que la región codificante de NS3-NS5B derivaba de la cepa 1b-Con1 y las mutaciones adaptativas son E1202G, T1280I y S2204I. Se mantuvieron las líneas celulares de replicones en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía un 10% (v/v) de suero bovino fetal (FBS), 100 UI/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomycin (Invitrogen) y 200 mg/ml de G418 (Invitrogen).

Se determinaron los efectos inhibitorios de los compuestos sobre la replicación del VHC midiendo la actividad del gen indicador de la luciferasa. Para explicarlo brevemente, se sembraron células que contenían replicones en placas de 96 pocillos a una densidad de 5.000 células por pocillo en 100 ul de DMEM que contenía un 5% de FBS. A las 16-24 h, se diluyeron los compuestos en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para generar un stock 200x en una serie de ocho diluciones semilogarítmicas. Se volvió a diluir entonces la serie de dilución 100 veces en el medio que contenía un 5% de FBS. Se añadió medio con el inhibidor a las placas de cultivo celular de una noche que ya contenían 100 ul de DMEM con un 5% de FBS. En ensayos que miden la actividad inhibitoria en presencia de plasma humano, se substituyó el medio de las placas de cultivo celular de una noche con DMEM que contenía un 40% de plasma humano y un 5% de FBS. Se incubaron las células durante tres días en las incubadoras de cultivos de tejidos y se lisaron después para la extracción del ARN. Para el ensayo de luciferasa, se añadieron 30 ul de tampón de lisis pasiva (Promega) a cada pocillo y se incubaron después las placas durante 15 min. con balanceo para lisar las células. Se añadió solución de luciferina (de 50 a 100 ul, Promega) a cada pocillo y se midió la actividad luciferasa con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Se calculó el porcentaje de inhibición de la replicación del ARN del VHC para cada concentración de compuesto y se calculó el valor de la CE_{50} usando un ajuste de la curva de regresión no

lineal a la ecuación logística de 4 parámetros y el programa GraphPad Prism 4.

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

5

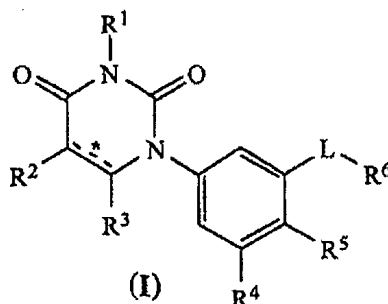
Tabla CE_{50}

compuesto	1a	1b	compuesto	1a	1b
IA-L2-1.1	C	B	IA-L2-1.2	B	B
IA-L2-1.3	B	A	IA-L2-1.4	C	C
IA-L2-1.7	D	C	IA-L2-1.8	B	A
IA-L2-1.9	A	A	IA-L2-1.10	C	B
IA-L2-1.11	A	A	IA-L2-1.12	B	A
IA-L2-1.13	C	B	IA-L2-1.14	A	A
IA-L2-1.15	C	C	IA-L2-1.16	B	A
IA-L2-1.17	C	B	IA-L2-1.18	B	A
IA-L2-1.19	D	D	IA-L2-1.20	B	A
IA-L2-1.21	B	A	IA-L2-1.22	C	B
IA-L2-1.23	D	C	IA-L2-1.24	C	B
IA-L2-1.25	C	B	IA-L2-1.26	B	B
IB-L2-1.1	A	A	IB-L2-1.2	ND	A
IB-L2-1.3	B	A	IB-L2-1.4	ND	C
IB-L2-1.5	C	B	IB-L2-1.6	B	A
IB-L2-1.7	ND	A	IB-L2-1.8	B	A
IB-L2-1.9	D	ND	IB-L2-1.10	ND	B
IB-L2-1.11	C	B	IB-L2-1.12	C	B
IB-L2-1.15	D	C	IA-L2-2.1	C	C
IB-L2-2.1	C	C			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal del mismo, donde:

5 el compuesto se corresponde en estructura a la fórmula I:



10 $\text{--}^*\text{--}$ es seleccionado entre el grupo consistente en un enlace sencillo carbono-carbono y un doble enlace carbono-carbono;

R^1 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo;

R^2 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, halo, hidroxilo, metilo, ciclopropilo y ciclobutilo;

R^3 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, halo, oxo y metilo;

15 R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

(a) el amino, aminocarbonilo y aminosulfonilo están eventualmente substituidos con:

20 (1) uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo, o

(2) dos substituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo, y

25 (b) el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi y alquilsulfonilo están eventualmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

el amino está eventualmente substituido con:

30 (1) uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo, o

(2) dos substituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo, y

35 (c) el carbociclilo y el heterociclilo están eventualmente substituidos con hasta tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

el amino está eventualmente sustituido con:

40 (1) uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo, o

(2) dos substituyentes que, junto con el nitrógeno amino, forman un heterociclilo de un solo anillo;

45 R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfonilo, carbocicilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y halo;

L es C=C;

50 R^6 es seleccionado entre el grupo consistente en C₅-C₆ carbociclilo, heterociclilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 2 anillos fusionados y carbociclilo de 2 anillos fusionados, donde cada uno de tales substituyentes está eventualmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J y R^K;

cada R^E es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, azido y aldehído, donde:

55 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados

entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo;

cada R^F es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo, donde:

5 cada uno de dichos sustituyentes está eventualmente substituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquiniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

10 el amino, imino, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo y heterociclilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo y alquiloxi,

15 donde

la porción amino del alquilsulfonilamino está eventualmente substituida con un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo y alquinilo;

20 cada R^G es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbociclilo y heterociclilo, donde:

25 cada uno de dichos sustituyentes está eventualmente substituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquiniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

30 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo;

cada R^H es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfoniloxi, alquenilsulfoniloxi y alquinilsulfoniloxi, donde:

35 cada uno de dichos sustituyentes está eventualmente substituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquiniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

40 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo;

45 cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxycarbonilo, carbociclicarbonilo y heterociclicarbonilo, donde:

50 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo y alquinilcarbonilo están eventualmente substituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquiniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, y

55 (b) el aminocarbonilo está eventualmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxialquilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino, donde:

60 el carbociclilo y heterociclilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, alquilo y oxo;

65 cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicliilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxycarbonilamino, alqueniloxycarbonilamino, alquiniloxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxycarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino y alquinilsulfonilaminoimino, donde:

(a) la porción amino de dichos sustituyentes está eventualmente substituida con un sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquilo y alquilsulfonilo, donde:

(1) la porción carbocicilo del carbocicilalquilo y la porción heterocicilo del heterocicilalquilo están eventualmente substituidas con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, halo, nitro, ciano, azido, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino;

(b) la porción alquilo, alqueno y alquino de dichos sustituyentes está eventualmente substituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquilo, carboxi, heterocicilo y ciano, donde:

el amino está eventualmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, alquilo, alqueno y alquino, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxilos;

(c) las porciones carbocicilo y heterocicilo de dichos sustituyentes están eventualmente substituidas con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, halo, nitro, ciano, azido y amino, donde:

el amino está eventualmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino; y

cada R_k es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenoilalquilo y alquinoilalquilo, donde:

(a) el alquilsulfonilo, alquenoilalquilo y alquinoilalquilo están eventualmente substituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloalquilo, alquenoalquilo, alquinoalquilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquiloalquilo, alquenoalquilo, alquinoalquilo, carboxi, heterocicilo, ciano y aminocarbonilo, donde:

el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino; y

(b) el aminosulfonilo está eventualmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde:

R^1 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metilo;

R^2 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y halo;

R^3 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y halo;

R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_6 -carbocicilo y heterocicilo de 5-6 miembros, donde:

(a) el C_1 - C_4 -alquilo está eventualmente substituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, oxo, hidroxilo, alquilo y trimetilsililo, y

(b) el C_3 - C_6 -carbocicilo y el heterocicilo de 5-6 miembros están eventualmente substituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, halo y alquilsulfonilamino;

R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alquilo y halo;

R^6 es seleccionado entre el grupo consistente en C_5 - C_6 -carbocicilo y heterocicilo de 5-6 miembros, donde cada uno de dichos sustituyentes está substituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J y R^K ;

cada R^E es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en cloro, fluoro, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, amino, imino, aldehído y alquilamino;

cada R^F es un alquilo independientemente seleccionado eventualmente substituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en carboxi, halo, amino, imino y aminosulfonilo, donde:

el amino, imino y aminosulfonilo están eventualmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino;

5 cada R^I es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

el aminocarbonilo está eventualmente substituido con un substituyente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino;

10 cada R^J es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, donde:

15 (a) la porción amino de dichos substituyentes está eventualmente substituida con un substituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarbonilalquilo y alquilsulfonilo, donde:

20 (1) la porción carbociclilo del carbociclilalquilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo están eventualmente substituidas con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloalquilo, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno y alquino;

25 (b) la porción alquilo, alqueno y alquino de dichos substituyentes está eventualmente substituida con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo y ciano, donde:

30 el amino está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo y alquiloalquilo, donde:

el alquilo está eventualmente substituido con uno o más hidroxilos; y

35 cada R^K es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en aminosulfonilo y alquilsulfonilo, donde:

(a) el alquilsulfonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloalquilo, alquilcarboniloxi, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, y

40 (b) el aminosulfonilo está eventualmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre alquilo.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde $\text{---}^*\text{---}$ es un doble enlace carbono-carbono.

45 4. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno.

5. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde R^2 es hidrógeno.

6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde R^3 es hidrógeno.

50 7. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en *terc*-butilo, C_3 - C_6 -carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros.

8. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde R^4 es *terc*-butilo.

55 9. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde R^5 es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y metoxi.

10. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde R^5 es metoxi.

60 11. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde R^6 es seleccionado entre el grupo consistente en C_5 - C_6 -carbociclilo y heterociclilo de 5-6 miembros, donde cada uno de dichos substituyentes está substituido con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J y R^K .

65 12. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde R^6 es C_5 - C_6 -carbociclilo substituido con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J y R^K .

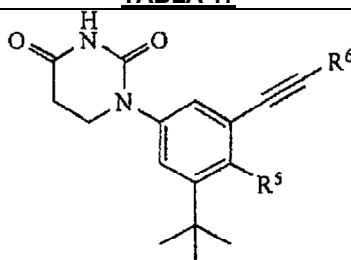
13. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde cada R^J es metilsulfonilamino.

14. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

- 5 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-3-metilfenil)metanosulfonamida,
 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)etil)-3-cloro-fenil)metanosulfonamida,
 N-(6-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil) piridin-3-il)metanosulfonamida,
 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida,
 10 N-(4-((3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)fenil)metanosulfonamida,
 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)fenil)metanosulfonamida,
 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-3-metilfenil)metanosulfonamida,
 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)etil)-3-clorofenil)metanosulfonamida,
 15 N-(6-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)piridin-3-il)metanosulfonamida,
 N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida y
 N-(4-((3-ciclopropil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etil)fenil)metanosulfonamida.

15. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo de compuestos mostrados en las Tablas 17-20 a continuación.

TABLA 17



Compuesto	R^5	R^6	
		Anillo/estructura de anillo	Substituyente(s)
IA-L2-1.1	-H	fenilo	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.2	-H	fenilo	-2-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.3	-H	fenilo	-2-Cl y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.4	-OCH ₃	fenilo	Ninguno
IA-L2-1.6	-OCH ₃	piridin-3-ilo	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.7	-OCH ₃	fenilo	-3-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.8	-OCH ₃	fenilo	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.9	-OCH ₃	fenilo	-2-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.10	-OCH ₃	fenilo	-3-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.11	-OCH ₃	fenilo	2-C(H) ₂ C(H) ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.12	-OCH ₃	fenilo	-2-F y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.13	-OCH ₃	fenilo	-3-F y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.14	-OCH ₃	fenilo	-2-Cl y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.15	-OCH ₃	fenilo	-3-Cl y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.16	-OCH ₃	fenilo	-2-OCH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.17	-OCH ₃	fenilo	-3-OCF ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.18	-OCH ₃	fenilo	-2-CF ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.19	-OCH ₃	fenilo	-3-CF ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.20	-OCH ₃	fenilo	-2-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ y -5-F
IA-L2-1.21	-OCH ₃	fenilo	-2-Cl y -3-F y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.22	-OCH ₃	fenilo	-2-CF ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ y -5-F
IA-L2-1.24	-OCH ₃	piridin-2-ilo	-3-CH ₃ y -5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.25	-OCH ₃	piridin-2-ilo	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L2-1.26	-OCH ₃	piridin-3-ilo	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [sal de C(F) ₃ C(O)OH]

TABLA 18

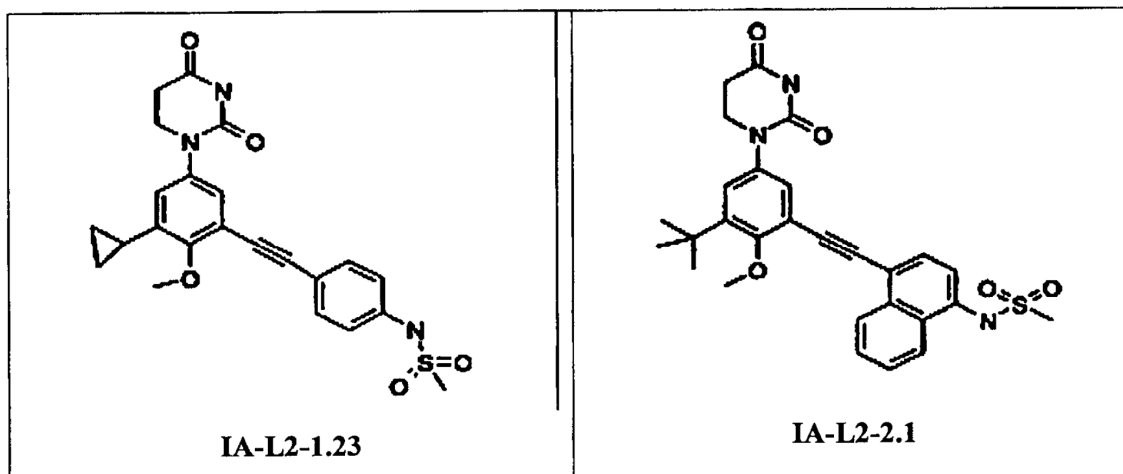


TABLA 19

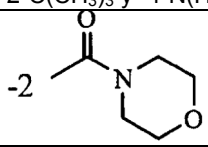
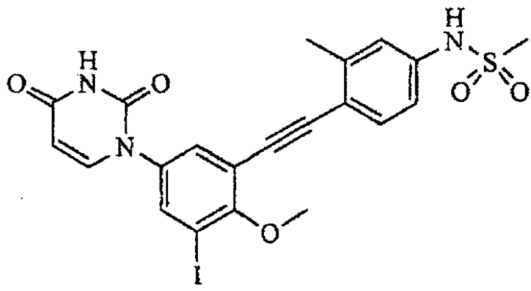
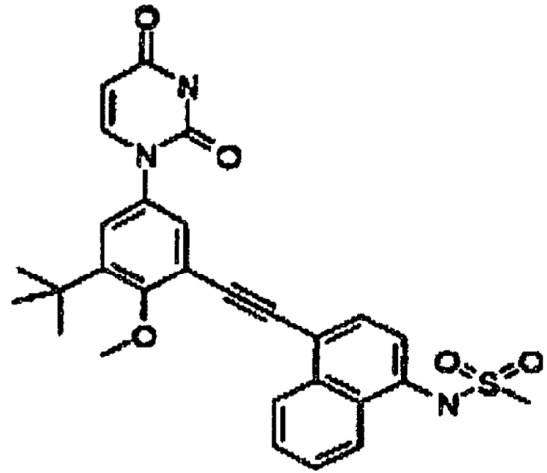
Compuesto	R ⁶	
	Anillo/estructura de anillo	Substituyente(s)
IB-L2-1.1	fenilo	-2-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.2	fenilo	-2-Cl y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.3	fenilo	-2-CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ y -5-F
IB-L2-1.4	fenilo	-3-F y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ y -5-F
IB-L2-1.5	fenilo	-2-CF ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ y -5-F
IB-L2-1.6	fenilo	-2-OH y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.7	fenilo	-2-C(O)OCH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.8	piridin-2-ilo	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.9	pirazin-2-ilo	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.10	fenilo	-2-C(CH ₃) ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.11	fenilo	 y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L2-1.12	fenilo	-2-N(H)C(O)CH ₃ y -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃

TABLA 20



IB-L2-1.15



IB-L2-2.1