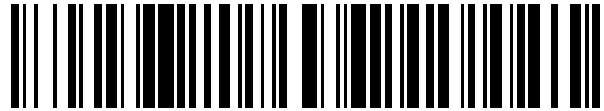


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 983**

51 Int. Cl.:

C07D 285/14 (2006.01)

C07D 515/10 (2006.01)

C07D 515/20 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2008 E 08839917 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2220061**

54 Título: **Derivados de 1,3,4-tiadiazol espiro-condensados para inhibir la actividad quinesina de KSP**

30 Prioridad:

19.10.2007 US 981288 P

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

08.04.2016

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**SIDDIQUI, M. ARSHAD;
DAI, CHAOYANG;
MANSOOR, UMAR FARUK;
YANG, LIPING;
VITHARANA, LALALNTHI DILRUKSHI y
ANGELES, ANGIE R.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 565 983 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

Derivados de 1,3,4-tiadiazol espiro-condensados para inhibir la actividad quinesina de KSP

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que son útiles para tratar enfermedades o trastornos proliferativos celulares asociados con la actividad quinesina de la proteína del huso de quinesina ("KSP") y para inhibir la actividad quinesina de KSP.

10

Antecedentes de la invención

El cáncer es una causa principal de muerte en los Estados Unidos y en todo el mundo. Las células cancerosas a menudo se caracterizan por señales proliferativas constitutivas, defectos en los puntos de control del ciclo celular, así como defectos en las rutas apoptóticas. Existe una gran necesidad del desarrollo de nuevos fármacos quimioterapéuticos que puedan bloquear la proliferación celular y potenciar la apoptosis de células tumorales.

15

Los agentes terapéuticos convencionales usados para tratar el cáncer incluyen taxanos y alcaloides de la vinca, que abordan los microtúbulos. Los microtúbulos son un elemento estructural integral del huso mitótico, que es responsable de la distribución de las cromátidas hijas duplicadas a cada una de las células hijas que resultan de la división celular. La alteración de los microtúbulos o la interferencia con la dinámica de los microtúbulos puede inhibir la división celular e inducir apoptosis.

20

Sin embargo, los microtúbulos también son elementos estructurales importantes en células no proliferativas. Por ejemplo, son necesarios para el transporte de orgánulos y vesículas dentro de la célula o a lo largo de los axones. Como los fármacos dirigidos a microtúbulos no discriminan entre estas diferentes estructuras, pueden tener efectos secundarios indeseables que limiten su utilidad y dosificación. Existe una necesidad de agentes quimioterapéuticos con especificidad mejorada para evitar los efectos secundarios y mejorar la eficacia.

25

Los microtúbulos dependen de dos clases de proteínas motoras, las quinesinas y las dineínas, para su función. Las quinesinas son proteínas motoras que generan movimiento a lo largo de los microtúbulos. Se caracterizan por un dominio motor conservado, que es de aproximadamente 320 aminoácidos de longitud. El dominio motor se une e hidroliza ATP como fuente de energía para dirigir el movimiento direccional de la carga celular a lo largo de los microtúbulos y también contiene la superficie de contacto de unión a microtúbulos (Mandelkow y Mandelkow, Trends Cell Biol. 2002,12:585-591).

30

35

Las quinesinas muestran un alto grado de diversidad funcional, y se requieren específicamente varias quinesinas durante la mitosis y la división celular. Diferentes quinesinas mitóticas están implicadas en todos los aspectos de la mitosis, incluyendo la formación de un huso bipolar, dinámica del huso, y movimiento de los cromosomas. Por tanto, la interferencia con la función de las quinesinas mitóticas puede alterar la mitosis normal y bloquear la división celular. Específicamente, la quinesina mitótica KSP (también llamada EG5), que es necesaria para la separación del centrosoma, demostró tener una función esencial durante la mitosis. Células en que se inhibe la función de KSP se retienen en mitosis con centrosomas no separados (Blangy et al., Cell 1995, 83:1159-1169). Esto conduce a la formación de una serie monoastral de microtúbulos, en cuyo final están unidas las cromátidas duplicadas en una configuración tipo roseta. Además, esta detención mitótica conduce a inhibición del crecimiento de células tumorales (Kaiser et al., J. Biol. Chem. 1999, 274:18925-18931). Serían deseables inhibidores de KSP para el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como cáncer.

40

45

Se conocen inhibidores de quinesina, y recientemente se han descrito varias moléculas en la bibliografía. Por ejemplo, el adociasulfato-2 inhibe la actividad ATPasa estimulada por microtúbulos de varias quinesinas, incluyendo CENP-E (Sakowicz et al., Science 1998, 280:292-295). La lactona Rosa de Bengala, otro inhibidor no selectivo, impide la función quinesina bloqueando el sitio de unión de los microtúbulos (Hopkins et al., Biochemistry 2000, 39:2805-2814). Monastrol, un compuesto que se ha aislado usando un tamiz fenotípico, es un inhibidor selectivo del dominio motor de KSP (Mayer et al., Science 1999, 286:971-974). El tratamiento de células con monastrol detiene las células en mitosis con husos monopolares.

50

55

Se han descrito inhibidores de KSP en patentes y publicaciones, incluyendo: WO2006/031348, WO2006/110390, WO2006/068933, WO2006/023083, WO2006/007491, WO2006/086358, WO2003/105855, WO2006/023440, WO2003/079973, WO2004/087050, WO2004/111193, WO2004/112699, WO2006/007497, WO2006/101761, WO2006/007496, WO2005/017190, WO2004/037171, WO2005/019205, WO2005/019206, WO2005/102996, WO2006/101780, WO2006/007501, WO2005/018547, WO2004/058148, WO2004/058700, WO2005/018638, WO2007/054138, WO2006/133805, WO2006/002726, WO2006/133821, WO2005/108355, WO2006/094602, WO2005/092011, WO2006/031607, WO2004/111023, WO2006/137490, WO2006/101102, WO2006/101103, WO2006/101104, WO2006/101105, WO2004/092147, WO2005/035512, WO2006/044825, WO2006/044825, WO2006/119146, US2006/0247178, WO2006/098961, WO2006/098962, US2006/0258699, US2007/0213380, US2007/0112044, US2007/0155804, US2008/0194653, WO2008/042928, US2007/0249636, US2007/0287703,

60

65

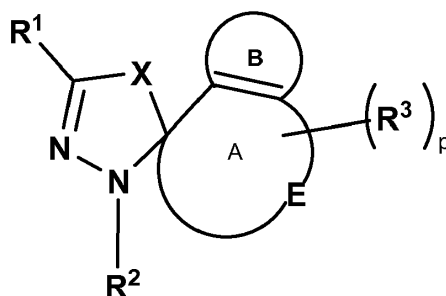
US2008/0153854, y US2007/0037853.

El documento US2004/0192739 describe compuestos que incluyen derivados de tiadiazol como moduladores de la actividad biológica mediada por el receptor LPA1 o Edg-2. El documento WO2007/146138 describe derivados de tiadiazol como inhibidores de metaloproteinasas.

KSP, así como otras quinesinas mitóticas, son dianas atractivas para el descubrimiento de nuevos agentes quimioterapéuticos con actividad antiproliferativa. Existe una necesidad de compuestos útiles en la inhibición de KSP, y en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como cáncer.

Resumen de la invención

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto, o sales, solvatos, ésteres, o isómeros farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la Fórmula (I):



en la que X, R¹, R², R³, p, E, el anillo A y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

X se selecciona entre el grupo que consiste en S, S(O) y S(O)₂;

el anillo A (incluyendo E y la insaturación mostrada) es un anillo cicloalqueno o heterocicloalqueno de 4-8 miembros;

E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -O-N(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-,

en la que cada Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (=O), (=S), (=N(R¹³)), (=N(CN)), (=N(OR¹⁴)), (=N(R¹⁵)(R¹⁶)) y (=C(R¹⁷)(R¹⁸));

el anillo B es un anillo aromático o heteroaromático, o un anillo alicíclico parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico parcialmente insaturado,

en la que dicho anillo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo y heterocicloalqueno, en la que cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo, y cada uno de dicho heterocicloalqueno está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(Z)R⁷, -C(Z)NR⁹R¹⁰ y -C(Z)OR⁸, en la que cada Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (=O), (=S), (=N(R¹³)),

(=N(CN)), (=N(OR¹⁴)), (=N(R¹⁵)(R¹⁶)) y (=C(R¹⁷)(R¹⁸));

cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-N(R²⁶)₂,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo, y cada uno de dicho heterocicloalqueno está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶,

o, como alternativa, cuando p es 2, 3 o 4, cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo de carbono del anillo se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espirocicloalquilo, un anillo espirocicloalqueno o un anillo espiroheterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-, o un anillo espiroheterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-,

o, como alternativa, R² y R³, junto con el átomo a los que están unidos, se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar a cicloalquilo, cicloalqueno, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-, o un anillo heterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-;

cada R⁴ (cuando no está unido con R⁵) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo, y cada uno de dicho heterocicloalqueno está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶,

cada R⁵ (cuando no está unido con R⁴) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo, y cada uno de dicho heterocicloalqueno está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶,

o, como alternativa, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o un anillo heterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S,

en la que dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heterocicloalqueno están cada uno sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, arilalquil-, heteroarilalquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -

$\text{NR}^{23}\text{C}(\text{N-CN})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ y $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$;

o, como alternativa, R^9 y R^{10} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo o un anillo heterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S,

5 en la que dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heterocicloalquenilo están cada uno sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-
10 alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo,

15 en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo, cada uno de dicho heteroalquenilo, cada uno de dicho alquinilo, cada uno de dicho heteroalquinilo, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalquenilo, cada uno de dicho heterocicloalquilo, y cada uno de dicho heterocicloalquenilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada
20 sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

25 cada R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo, cada uno de dicho heteroalquenilo, cada uno de dicho alquinilo, cada uno de dicho heteroalquinilo, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalquenilo, cada uno de dicho heterocicloalquilo, y cada uno de dicho heterocicloalquenilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada
30 sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

35 cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo, cada uno de dicho heteroalquenilo, cada uno de dicho alquinilo, cada uno de dicho heteroalquinilo, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalquenilo, cada uno de dicho heterocicloalquilo, y cada uno de dicho heterocicloalquenilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada
45 sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

50 cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo, cada uno de dicho heteroalquenilo, cada uno de dicho alquinilo, cada uno de dicho heteroalquinilo, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalquenilo, cada uno de dicho heterocicloalquilo, y cada uno de dicho heterocicloalquenilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada
55 sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

60 cada R¹⁵ (cuando no está unido con R¹⁶) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo,

seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en la que dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heterocicloalquenilo están cada uno sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

5 cada R¹⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo;

10 cada R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo;

15 cada R²¹ (cuando no está unido con R²²) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo;

20 cada R²² (cuando no está unido con R²¹) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo; o, como alternativa, R²¹ y R²², junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo o un anillo heterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S;

25 cada R²³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo;

30 cada R²⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo;

35 cada R²⁵ (cuando no está unido con R²⁶) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo; y

40 cada R²⁶ (cuando no está unido con R²⁵) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo; o, como alternativa, R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo o un anillo heterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Como se explica en más detalle a continuación, se entenderá que el anillo A puede tener insaturación además de la insaturación mostrada en las fórmulas genéricas proporcionadas en el presente documento.

35 También se proporcionan las formulaciones o composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención, y/o sales, solvatos, ésteres, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se contemplan las formulaciones o composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención (y/o sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos) y un vehículo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más principios activos adicionales.

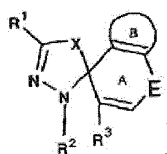
45 También se proporciona al menos uno de los compuestos o formulaciones o composiciones de la invención de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, trastornos asociados con la actividad quinesina de KSP y/o para inhibir la actividad quinesina de KSP en un sujeto. Los usos de acuerdo con la invención pueden estar en un régimen de agente individual o como parte de un régimen de múltiples agentes como se determina apropiado por los expertos en la técnica.

50 A diferencia de los ejemplos operativos, o cuando se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y así sucesivamente, usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se entenderán como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

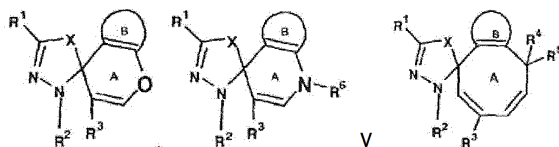
Descripción detallada

55 En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (I) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

60 Como se indica en la Fórmula (I) (y en otras fórmulas descritas en el presente documento que representan diversas realizaciones de los compuestos de la invención), el anillo A es un anillo cicloalquenilo o heterocicloalquenilo de 4-8 miembros. Se entenderá que dichos anillos cicloalquenilo o heterocicloalquenilo del anillo A pueden tener una insaturación que se encuentra además de la insaturación mostrada en las fórmulas genéricas proporcionadas en el presente documento. Con fines de ilustración únicamente, los ejemplos no limitantes de dicha insaturación adicional en el anillo A incluyen:



Los ejemplos no limitantes adicionales incluyen:



5

En una realización, en la Fórmula (I), X es S.

10

En una realización, en la Fórmula (I), X es S(O).

En una realización, en la Fórmula (I), X es S(O)₂.

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo cicloalqueno.

15

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo heterocicloalqueno.

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 4 miembros.

20

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 5 miembros.

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros.

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 7 miembros.

25

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 8 miembros.

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A (incluyendo la insaturación mostrada) es mono-insaturado.

30

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A (incluyendo la insaturación mostrada) es poli-insaturado.

En una realización, en la Fórmula (I), E es -C(R⁴)(R⁵)-.

35

En una realización, en la Fórmula (I), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -O-N(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-. En una realización, en la Fórmula (I), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-.

40

En una realización, en la Fórmula (I), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (I), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁴.

45

En una realización, en la Fórmula (I), cuando E es -N(R⁶)-, entonces p es 0 y R³ está ausente. En dichas realizaciones, los ejemplos no limitantes de R⁶ incluyen H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁰.

50

En una realización, en la Fórmula (I), E es -O-.

En una realización, en la Fórmula (I), E es -S-.

En una realización, en la Fórmula (I), E es -S(O)-.

55

En una realización, en la Fórmula (I), E es -S(O)₂-.

En una realización, en la Fórmula (I), E es -CH₂-.

- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-CHR^4-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-CR^4R^5-$.
- 5 En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(R^6)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(C(Y)R^7)-$.
- 10 En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(C(Y)OR^8)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-C(O)-N(R^{11})-$.
- 15 En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(R^{11})-C(O)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-S(O)_2-N(R^{11})-$.
- 20 En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(R^{11})-S(O)_2-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-C(O)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-O-C(O)-$.
- 25 En una realización, en la Fórmula (I), E es $-O-N(R^6)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(R^6)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(R^6)-N(R^{12})-$.
- 30 En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-C(R^7)=N-$.
- 35 En una realización, en la Fórmula (I), E es $-C(O)-C(R^7)=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-C(O)-N=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-O-C(Y)-N(R^{11})-$.
- 40 En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(R^{11})-C(Y)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$.
- 45 En una realización, en la Fórmula (I), E es $-C(Y)-N(R^{11})-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), E es $-O-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 50 En una realización, en la Fórmula (I), E es $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), Y es $(=O)$.
- 55 En una realización, en la Fórmula (I), Y es $(=S)$.
- En una realización, en la Fórmula (I), Y es $(=N(R^{13}))$.
- En una realización, en la Fórmula (I), Y es $(=N(CN))$.
- 60 En una realización, en la Fórmula (I), Y es $(=N(OR^{14}))$.
- En una realización, en la Fórmula (I), Y es $(=N(R^{15})(R^{16}))$.
- 65 En una realización, en la Fórmula (I), Y es $(=C(R^{17})(R^{18}))$.

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo cicloalquileno de 4-7 miembros y E es $-C(R^4)(R^5)-$.

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo heterocicloalquileno de 5-7 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$, $-C(O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-S(O)_2-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-S(O)_2-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-N(R^6)-$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^6)-N(R^{12})-$, $-N=N-$, $-C(R^7)=N-$, $-C(O)-C(R^7)=N-$, $-C(O)-N=N-$, $-O-C(Y)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(Y)-O-$, $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$, $-C(Y)-N(R^{11})-O-$, $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$, $-O-N(R^{11})-C(Y)-$ y $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.

5

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo heterocicloalquileno de 5-6 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)-N(R^{11})-$ y $-N(R^{11})-C(O)-$.

10

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo heterocicloalquileno de 5-6 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$. En una realización de este tipo, en la Fórmula (I), R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$.

15

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo heterocicloalquileno de 5-6 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$. En una realización de este tipo, en la Fórmula (I), R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$. En una realización de este tipo, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo heterocicloalquileno de 5 miembros. En otra realización de este tipo, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo heterocicloalquileno de 6 miembros.

20

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 4 miembros y E es $-C(R^4)(R^5)-$.

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 4 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$, $-C(O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-S(O)_2-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-S(O)_2-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-N(R^6)-$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^6)-N(R^{12})-$, $-N=N-$, $-C(R^7)=N-$, $-C(O)-C(R^7)=N-$, $-C(O)-N=N-$, $-O-C(Y)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(Y)-O-$, $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$, $-C(Y)-N(R^{11})-O-$, $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$, $-O-N(R^{11})-C(Y)-$ y $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.

25

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 4 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$.

30

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 4 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$.

35

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 4 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$.

40

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 4 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^4)(R^5)-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 4 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH(R^4)-$, $-C(R^4)(R^5)-$.

45

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 5 miembros y E es $-C(R^4)(R^5)-$.

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 5 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$, $-C(O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-S(O)_2-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-S(O)_2-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-N(R^6)-$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^6)-N(R^{12})-$, $-N=N-$, $-C(R^7)=N-$, $-C(O)-C(R^7)=N-$, $-C(O)-N=N-$, $-O-C(Y)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(Y)-O-$, $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$, $-C(Y)-N(R^{11})-O-$, $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$, $-O-N(R^{11})-C(Y)-$ y $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.

50

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 5 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$.

55

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 5 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$.

60

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 5 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$.

65

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 5 miembros y E se selecciona entre el grupo que

consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N- y -C(R⁷)=N-.

- 5 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -O-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -S-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -S(O)-.
- 10 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -S(O)₂-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -C(R⁴)(R⁵)-.
- 15 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -N(R⁶)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -N(C(Y)R⁷)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -N(C(Y)OR⁸)-.
- 20 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -C(O)-N(R¹¹)-.
- 25 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -N(R¹¹)-C(O)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -S(O)₂-N(R¹¹)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -N(R¹¹)-S(O)₂-.
- 30 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -C(O)-O-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -O-C(O)-.
- 35 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -O-N(R⁶)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -N(R⁶)-O-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -N(R⁶)-N(R¹²)-.
- 40 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -N=N-.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 5 miembros y E es -C(R⁷)=N-.
- 45 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -C(R⁴)(R⁵)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O- -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -O-N(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-.
- 50 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-.
- 55 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁴.
- 60 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁴.
- 65 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 6 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-,

-C(O)-C(R7)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -O-N(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-.

- 5 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -O-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -S-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -S(O)-.
- 10 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -S(O)₂-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -C(R⁴)(R⁵)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R⁶)-.
- 15 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(C(Y)R⁷)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(C(Y)OR⁸)-.
- 20 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -C(O)-N(R¹¹)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R¹¹)-C(O)-.
- 25 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -S(O)₂-N(R¹¹)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R¹¹)-S(O)₂-.
- 30 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -C(O)-O-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -O-C(O)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -ON(R⁶)-.
- 35 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R⁶)-O-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R⁶)-N(R¹²)-.
- 40 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N=N-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -C(R7)=N-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -C(O)-C(R7)=N-.
- 45 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -C(O)-N=N-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -O-C(Y)-N(R¹¹)-.
- 50 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R¹¹)-C(Y)-O-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -C(Y)-N(R¹¹)-O-.
- 55 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -O-N(R¹¹)-C(Y)-.
- 60 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 7 miembros y E es -C(R⁴)(R⁵)-.
- 65 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 7 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -

C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -O-N(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-.

5 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 7 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-

10 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 7 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁴.

10 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 7 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁴.

15 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 7 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))- , -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -O-N(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-.

20 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -O-.

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -S-.

25 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -S(O)-.

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -S(O)₂-.

30 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(R⁴)(R⁵)-

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R⁶)-

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(C(Y)R⁷)-

35 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(C(Y)OR⁸)-

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-.

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(O)-N(R¹¹)-

40 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R¹¹)-C(O)-.

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -S(O)₂-N(R¹¹)-

45 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R¹¹)-S(O)₂-.

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(O)-O-

50 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -O-C(O)-.

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -O-N(R⁶)-

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R⁶)-O-

55 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R⁶)-N(R¹²)-

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -N=N-

En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(R⁷)=N-

60 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(O)-C(R⁷)=N-

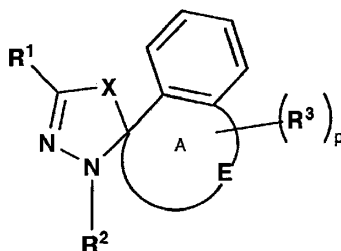
En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(O)-N=N-

65 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es -O-C(Y)-N(R¹¹)-

- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es $-N(R^{11})-C(Y)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$.
- 5 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es $-C(Y)-N(R^{11})-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$.
- 10 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es $-O-N(R^{11})-C(Y)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 7 miembros y E es $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- 15 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 8 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$, $-C(O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-S(O)_2-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-S(O)_2-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-N(R^6)-$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^6)-N(R^{12})-$, $-N=N-$, $-C(R^7)=N-$, $-C(O)-C(R^7)=N-$, $-C(O)-N=N-$, $-O-C(Y)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(Y)-O-$, $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$, $-C(Y)-N(R^{11})-O-$, $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$, $-O-N(R^{11})-C(Y)-$ y $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 20 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 8 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$.
- 25 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 8 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 8 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$.
- 30 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo A es un anillo de 8 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^4)(R^5)-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$, $-C(O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-S(O)_2-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})=S(O)_2-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-N(R^6)-$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^6)-N(R^{12})-$, $-N=N-$, $-C(R^7)=N-$, $-C(O)-C(R^7)=N-$, $-C(O)-N=N-$, $-O-C(Y)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(Y)-O-$, $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$, $-C(Y)-N(R^{11})-O-$, $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$, $-O-N(R^{11})-C(Y)-$ y $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 35 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-O-$.
- 40 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-S-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-S(O)-$.
- 45 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-S(O)_2-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^6)-$.
- 50 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(C(Y)R^7)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(C(Y)OR^8)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.
- 55 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(O)-N(R^{11})-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^{11})-C(O)-$.
- 60 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-S(O)_2-N(R^{11})-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^{11})-S(O)_2-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(O)-O-$.
- 65 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-O-C(O)-$.

- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-O-N(R^6)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^6)-O-$.
- 5 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^6)-N(R^{12})-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N=N-$.
- 10 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(R^7)=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(O)-C(R^7)=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(O)-N=N-$.
- 15 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-O-C(Y)-N(R^{11})-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^{11})-C(Y)-O-$.
- 20 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(Y)-N(R^{11})-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$.
- 25 En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-ON(R^{11})-C(Y)-$.
- En una realización, en la Fórmula (I), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 30 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo B es un anillo benzo sin sustituir o sustituido o un anillo tiofenilo sin sustituir o sustituido.
- En una realización, en la Fórmula (I), el anillo B es un anillo benzo sin sustituir o un anillo tiofenilo sin sustituir.
- 35 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo B es un anillo aromático sin sustituir o un anillo aromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.
- 40 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo B es un anillo benzo sin sustituir o un anillo benzo que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{20}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{20}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.
- 45 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo B es un anillo heteroaromático sin sustituir o sustituido o un anillo heteroaromático sustituido que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{20}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{20}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$. En una realización de este tipo, en la Fórmula (I), el anillo B es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂.
- 50 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo B es un resto sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en benzo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.
- 55 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo B es un resto sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en benzo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.
- 60 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo B es un resto sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en benzo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.
- 65 En una realización, en la Fórmula (I), el anillo B es un anillo aromático sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (I), el anillo B es un anillo benzo sin sustituir, y la Fórmula (I) tiene la estructura general:



- 5 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo aromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

- 15 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo benzo que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

- 20 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂.

- 25 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

- 35 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

- 45 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.

- 50 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

- 55 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos en el anillo, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre N, S y O.

5 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos en el anillo, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

10 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.

15 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

25 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene 1 anillo heteroátomo seleccionado entre N, S y O.

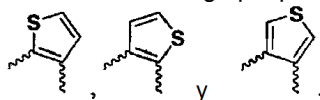
30 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1 anillo heteroátomo seleccionado entre N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

35 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene S como el heteroátomo del anillo, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁰, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

45 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene S como el heteroátomo del anillo.

En una realización, en la Fórmula (I), B es un grupo tiofenilo.

En una realización, en la Fórmula (I), B se selecciona entre el grupo que consiste en



50

En una realización, en la Fórmula (I), B es una piridina.

En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo alicíclico parcialmente insaturado, cuyo anillo está sin sustituir.

55 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo alicíclico parcialmente insaturado que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

60 En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado, cuyo anillo está sin

sustituir.

En una realización, en la Fórmula (I), B es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴; -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es arilo sin sustituir o arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es arilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es fenilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es naftilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es arilo sustituido.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es fenilo sustituido.

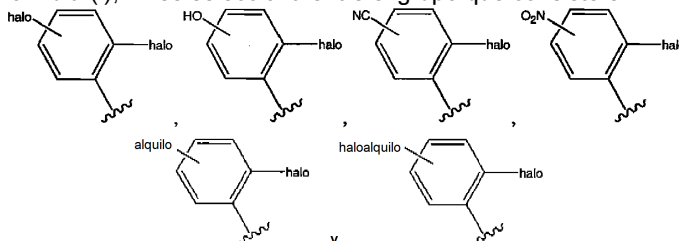
En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es naftilo sustituido.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

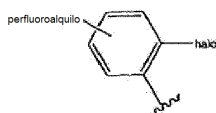
En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es:

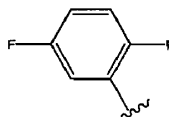


En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

5 En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es fenilo sustituido con un grupo flúor.

En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es:



10

En una realización, en la Fórmula (I), R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)R⁷, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -C(O)OR⁸.

15 En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(Z)R⁷.

En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(Z)NR⁹R¹⁰.

En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(Z)OR⁸.

20

En una realización, en la Fórmula (I), Z es (=O).

En una realización, en la Fórmula (I), Z es (=S).

25 En una realización, en la Fórmula (I), Z es (=N(R¹³)).

En una realización, en la Fórmula (I), Z es (=N(CN)).

En una realización, en la Fórmula (I), Z es (=N(OR¹⁴)).

30

En una realización, en la Fórmula (I), Z es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

En una realización, en la Fórmula (I), Z es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

35 En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(Z)R⁷, y Z es (=O).

En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(O)H.

En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(O)alquilo.

40

En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(O)CH₃.

En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

45

50 En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OR¹⁹, -NR²¹R²² y cicloalquilo.

55 En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo, en la que dicho alquilo está sustituido con alquilo y -OH.

En una realización, en la Fórmula (I), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -NH₂ y ciclopropilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en $-NH_2$ y ciclopropilo.

5 En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con $-OH$.

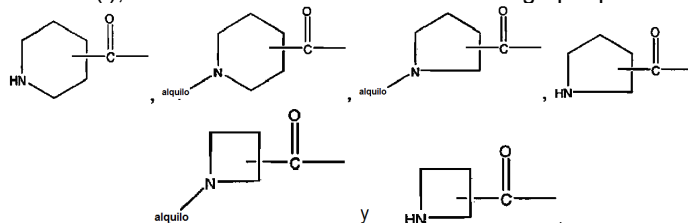
En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sustituido.

10 En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

20 En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina sustituida, piperazina sustituida, morfolina sustituida, pirrolidina sustituida y azetidina sustituida.

En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en:



25 En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$.

En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)NH_2$.

30 En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferente, estando cada uno independientemente seleccionado entre alquilo.

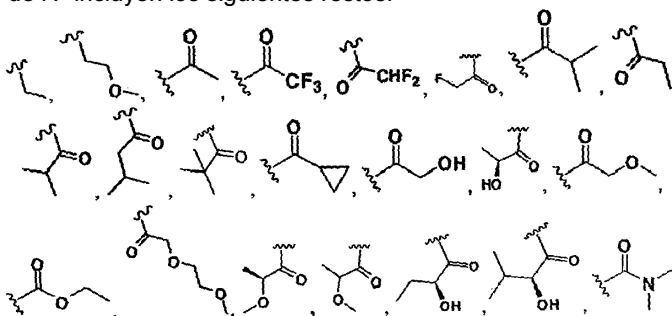
En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 es heterocicloalquilo sin sustituir y R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

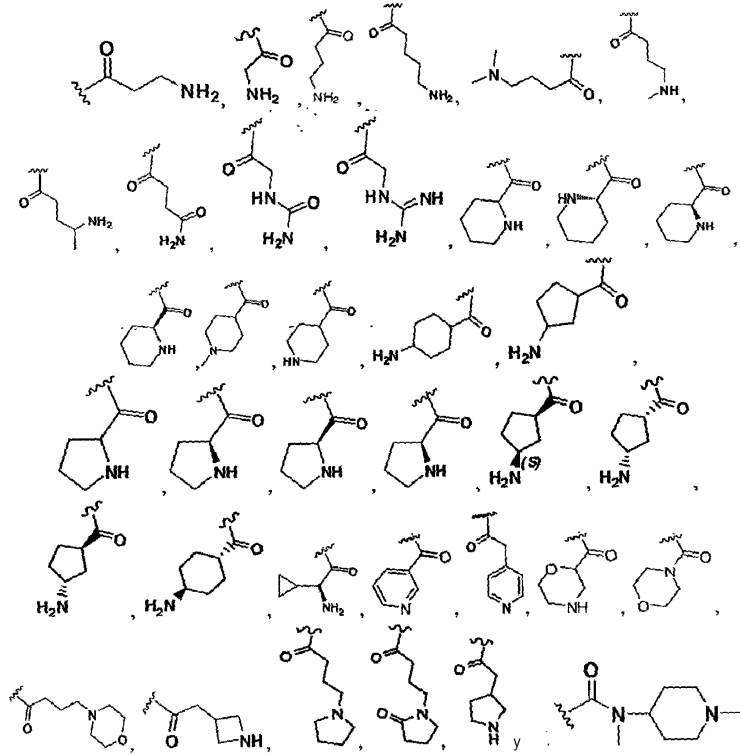
35 En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 es heterocicloalquilo sustituido y R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

40 En una realización, en la Fórmula (I), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 es heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo, y R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, heterohaloalquilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$ y $-C(O)NR^9R^{10}$.

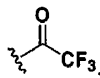
45 Los ejemplos no limitantes de R^2 incluyen los siguientes restos:





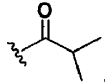
5

En una realización, en la Fórmula (I), R² es



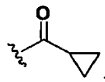
10

En una realización, en la Fórmula (I), R² es

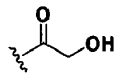


En una realización, en la Fórmula (I), R² es

15

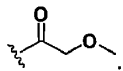


En una realización, en la Fórmula (I), R² es



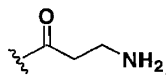
20

En una realización, en la Fórmula (I), R² es

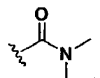


En una realización, en la Fórmula (I), R² es

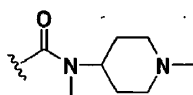
25



En una realización, en la Fórmula (I), R² es



En una realización, en la Fórmula (I), R² es



En una realización, en la Fórmula (I), p es 0 y R³ no está presente.

5 En una realización, en la Fórmula (I), p es 1.

En una realización, en la Fórmula (I), p es 2.

En una realización, en la Fórmula (I), p es 3.

10

En una realización, en la Fórmula (I), p es 4.

En una realización, en la Fórmula (I), p es 2, 3 o 4, y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo del anillo.

15 En una realización, en la Fórmula (I), p es 1, 2, 3 o 4 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(O)NR²⁵R²⁶,

20 en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

25

En una realización, en la Fórmula (I), p es 1 y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

30

En una realización, en la Fórmula (I), p es 2, 3 o 4 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

35

En una realización, en la Fórmula (I), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en los que cada R³, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

40

En una realización, en la Fórmula (I), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en las que dos grupos R³, que pueden ser iguales o diferentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o un anillo heterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.

50

En una realización, en la Fórmula (I), cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-NR²⁶R²⁶,

55

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

60

En una realización, en la Fórmula (I), cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el

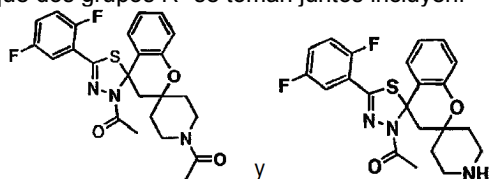
grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(O)NR²⁵R²⁶,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquenilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

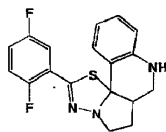
En una realización, en la Fórmula (I), p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo y heteroalquenilo,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquenilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (I), p es 2, 3 o 4, y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espirocicloalquilo, un anillo espirocicloalquenilo, un anillo espiroheterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-, o un anillo espiroheterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-. Por lo tanto, los ejemplos no limitantes de compuestos de la invención en la que dos grupos R³ se toman juntos incluyen:



En una realización, en la Fórmula (I), R² y R³ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalquenilo, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-, o un anillo heterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-. Por lo tanto, los ejemplos no limitantes de un compuesto de la invención en la que R² y R³ se toman juntos incluyen el siguiente compuesto:



En una realización, en la Fórmula (I), R³ es alquilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R³ es heteroalquilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R³ es alquenilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R³ es heteroalquenilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R³ es alquinilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R³ es heteroalquinilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R³ es arilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R³ es heteroarilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R³ es cicloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R³ es cicloalquenilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es heterocicloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es heterocicloalquenilo.

5 En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es halógeno.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -CN.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -NO₂.

10

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -OR¹⁹.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -OC(O)OR²⁰.

15

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -NR²¹R²²,

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -NR²³SO₂R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -NR²³C(O)OR²⁰.

20

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -NR²³C(O)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -SO₂NR²⁵R²⁶.

25

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -C(O)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -C(S)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -C(O)OR²⁰.

30

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -SR¹⁹.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -S(O)R¹⁹.

35

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -SO₂R¹⁹.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -OC(O)R²⁴.

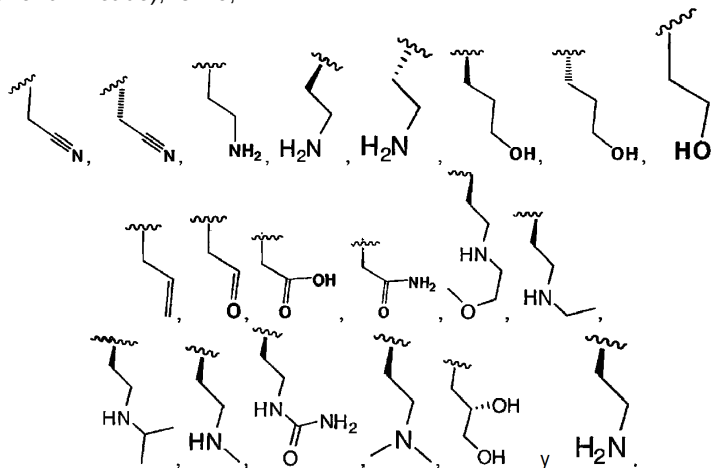
En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -C(O)NR²⁵R²⁶.

40

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (I), R^3 es -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

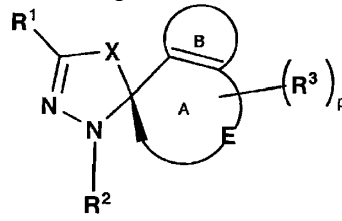
45 Los ejemplos no limitantes de R^3 incluyen los siguientes: metilo, etilo, propilo (lineal o ramificado), butilo (lineal o ramificado), pentilo (lineal o ramificado), fenilo,



50

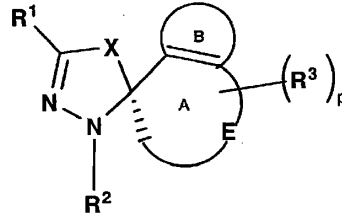
En una realización, en la Fórmula (I), cuando E es -NR⁶-, R^3 está ausente.

En una realización, la Fórmula (I) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (I.a):



(I.a).

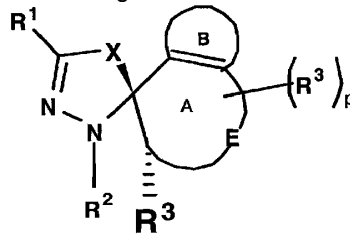
En una realización, la Fórmula (I) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (I.b):



(I.b).

5

En una realización, la Fórmula (I) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (I.c):

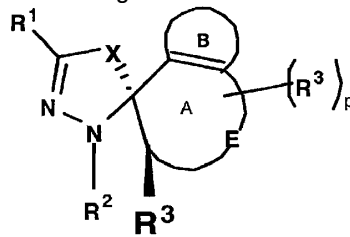


(I.c),

en la que p es 0, 1, 2 o 3.

10

En una realización, la Fórmula (I) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (I.d):

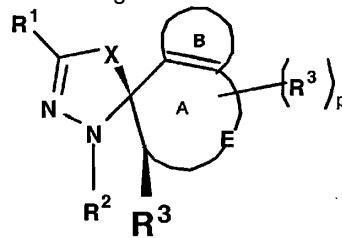


(I.d),

en la que p es 0, 1, 2 o 3.

15

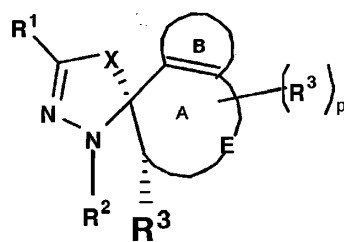
En una realización, la Fórmula (I) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (I.e):



(I.e),

en la que p es 0, 1, 2 o 3.

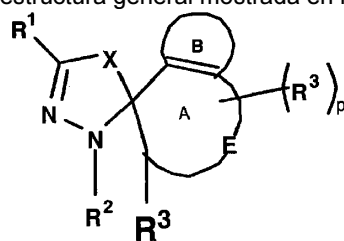
En una realización, la Fórmula (I) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (I.f):



(I.f),

en la que p es 0, 1, 2 o 3.

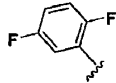
En una realización, la Fórmula (I) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (I.g):



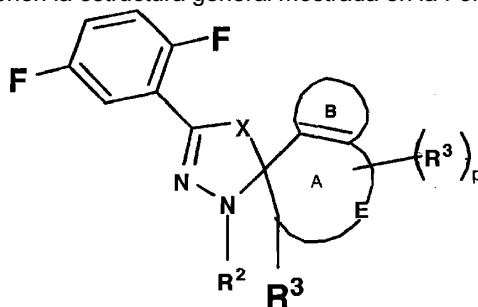
(I.g),

5 en la que p es 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas (I), (I.a), (I.b), (I.c), (I.d), (I.e), (I.f) e (I.g), R¹ es



10 y los compuestos de la invención tienen la estructura general mostrada en la Fórmula (I.h):



(I.h),

en la que p es 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (I), (I.a), (I.b), (I.c), (I.d), (I.e), (I.f), (I.g) e (I.h), p es 0.

15 Para las diversas realizaciones de la presente invención descritas en el presente documento, se entenderá que cualquier variable de una fórmula estructural no definida explícitamente en la presente es como se define en la fórmula a la que se refiere la realización. También se entenderá que cada R³, cuando está presente, está unido a un átomo del anillo o un heteroátomo en el anillo del anillo A por el reemplazo de un átomo de hidrógeno disponible.

20 En otras realizaciones, en cada una de las Fórmulas (I), (I.a), (I.b), (I.c), (I.d), (I.e), (I.f), (I.g) e (I.h):

el anillo A es un anillo cicloalqueno de 4-7 miembros;

25 E es -C(R⁴)(R⁵)-; y

30 el anillo B es un anillo benzo o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros, en las que dicho anillo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁴, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En otras realizaciones, en cada una de las Fórmulas (I), (I.a), (I.b), (I.c), (I.d), (I.e), (I.f) e (I.g):

el anillo A es un anillo cicloalqueno de 4-7 miembros;

5 E es $-C(R^4)(R^5)-$; y

el anillo B es un anillo benzo o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros, en las que dicho anillo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$;

15 R^1 es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{21}R^{22}$ y haloalquilo;

20 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- $C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$ y $-C(O)NR^9R^{10}$; y

25 cada R^3 (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(S)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(NH)NR^{25}R^{26}$,

30 en las que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

35 En otras realizaciones, en cada una de las Fórmulas (I), (I.a), (I.b), (I.c), (I.d), (I.e), (I.f) e (I.g):

el anillo A es un anillo cicloalqueno de 4-7 miembros;

40 E es $-C(R^4)(R^5)-$;

el anillo B es un anillo benzo o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros, en las que dicho anillo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$;

50 R^1 es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{21}R^{22}$ y haloalquilo;

55 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- $C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$ y $-C(O)NR^9R^{10}$; y

60 cada R^3 (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(S)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(O)NR^{25}R^{26}$,

65 en las que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-$

OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)N²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En otras realizaciones, en cada una de las Fórmulas (I), (I.a), (I.b), (I.c), (I.d), (I.e), (I.f) e (I.g):

- 5 el anillo A es un anillo cicloalqueno de 4-7 miembros;
E es -C(R⁴)(R⁵)-; y
el anillo B es un anillo benzo o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros,
10 en las que dicho anillo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes,
que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo
que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino,
haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo,
heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -
15 SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y
-NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;
R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada
sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y
haloalquilo;
20 R² se selecciona entre el grupo que consiste en:
- C(O)R⁷, -C(O)OR⁸ y -C(O)NR⁹R¹⁰; y

- p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno y heteroalqueno,
25 en las que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno
de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3
sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado
entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino,
haloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -
30 OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -
S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En otras realizaciones, en cada una de las Fórmulas (I), (I.a), (I.b), (I.c), (I.d), (I.e), (I.f), (I.g) e (I.h):

- 35 el anillo A es un anillo heterocicloalqueno de 5-6 miembros;
E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -
N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -
40 N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -
N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -ON(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-; y
el anillo B es un anillo benzo o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros,
en las que dicho anillo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes,
que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo
que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino,
45 haloalqueno, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo,
heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -
SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y
-NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

- 50 En otras realizaciones, en cada una de las Fórmulas (I), (I.a), (I.b), (I.c), (I.d), (I.e), (I.f) e (I.g):

- el anillo A es un anillo heterocicloalqueno de 5-6 miembros;
E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-,
en las que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁴;
55 el anillo B es un anillo benzo o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros,
en las que dicho anillo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes,
que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo
que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino,
haloalqueno, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo,
heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -
60 SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y
-NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;
R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada
sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y
haloalquilo;
65 R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

$-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$ y $-C(O)NR^9R^{10}$; y

cada R^3 (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(S)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(NH)NR^{25}R^{26}$,

en las que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

15 En otras realizaciones, en cada una de las Fórmulas (I), (I.a), (I.b), (I.c), (I.d), (I.e), (I.f) e (I.g):

el anillo A es un anillo heterocicloalqueno de 5-6 miembros;

E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$,

en las que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$;

el anillo B es un anillo benzo o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros,

en las que dicho anillo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$;

R^1 es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{21}R^{22}$ y haloalquilo;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

$-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$ y $-C(O)NR^9R^{10}$; y

cada R^3 (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(S)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(O)NR^{25}R^{26}$,

en las que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

En otras realizaciones, en cada una de las Fórmulas (I), (I.a), (I.b), (I.c), (I.d), (I.e), (I.f) e (I.g):

el anillo A es un anillo heterocicloalqueno de 5-6 miembros;

E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$,

en las que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$;

el anillo B es un anillo benzo o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros,

en las que dicho anillo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$;

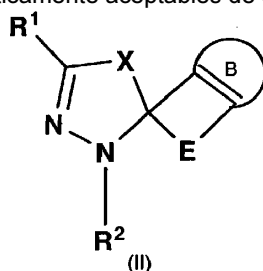
R^1 es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{21}R^{22}$ y haloalquilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:



5 p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo y heteroalquenilo, en las que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquenilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

15 En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (II) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



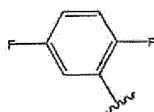
20 en la que X, R¹, R², E y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-; y el anillo B, X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

En una realización, en la Fórmula (II):

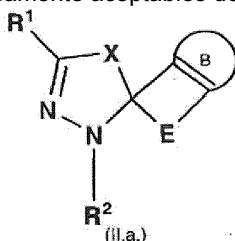
25 E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)- y -N(R⁶)-; el anillo B es un resto sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en benzo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo; R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)R⁷, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -C(O)OR⁸.

En una realización, en la Fórmula (II):

35 R¹ es:



40 En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (II.a) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:

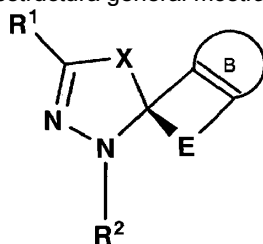


en la que X, R¹, R², E y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

45 E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-; el anillo B es un anillo aromático sustituido o sin sustituir;

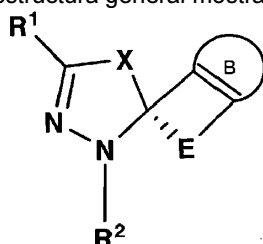
y X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

En una realización, la Fórmula (II.a.) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (II.a.1):



5 (II.a.1).

En una realización, la Fórmula (II.a.) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (II.a.2):



(II.a.2).

- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), X es S.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), X es S(O).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), X es S(O)₂.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E es -C(R⁴)(R⁵)-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-.
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴ y -C(S)R²⁴.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴ y -C(S)R²⁴.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E es -O-.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E es -S-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E es -S(O)-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E es -S(O)₂-.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E es -C(R⁴)(R⁵)-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E es -N(R⁶)-.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E es -N(C(Y)R⁷)-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E es -N(C(Y)OR⁸)-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), E es -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Y es (=O).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Y es (=S).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Y es (=N(R¹³)).

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Y es (=N(CN)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Y es (=N(OR¹⁴)).

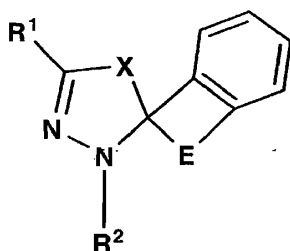
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Y es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

10

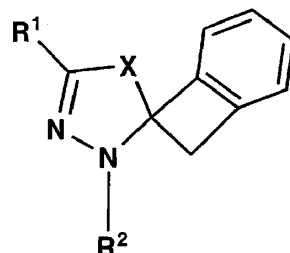
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Y es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), B es un anillo aromático sin sustituir.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), B es un anillo benzo sin sustituir, y la Fórmula (II.a.) tiene la estructura general:



20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), B es un anillo benzo sin sustituir, y la Fórmula (II.a.) tiene la estructura general:



25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), B es un anillo aromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

30

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), B es un anillo benzo que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

35

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es arilo sin sustituir.

40

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es fenilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es naftilo sin sustituir.

45

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es arilo sustituido.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es fenilo sustituido.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es naftilo sustituido.

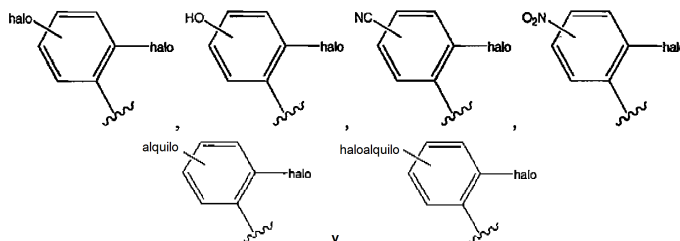
50

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

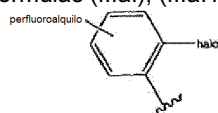
10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es:

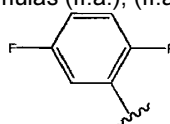


30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es fenilo sustituido con un grupo flúor.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R¹ es:



40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(Z)R⁷.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(Z)NR⁹R¹⁰.

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(Z)OR⁸.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Z es (=O). En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Z es (=S). En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Z es (=N(R¹³)).

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Z es (=N(CN)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Z es (=N(OR¹⁴)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Z es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), Z es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(Z)R⁷, y Z es (=O).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)H.

10

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)alquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)CH₃.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

20

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OR¹⁹, -NR²¹R²² y cicloalquilo.

25

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo, en la que dicho alquilo está sustituido con alquilo y -OH.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -NH₂ y ciclopropilo.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -NH₂ y ciclopropilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con -OH.

40

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sin sustituir.

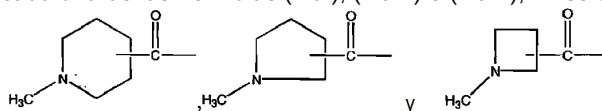
45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SO¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina sustituida, piperazina sustituida, morfolina sustituida, pirrolidina sustituida y azetidina sustituida.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² se selecciona entre:

60



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es C(O)NH₂.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferente, estando cada uno independientemente seleccionado entre alquilo.

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sin sustituir y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

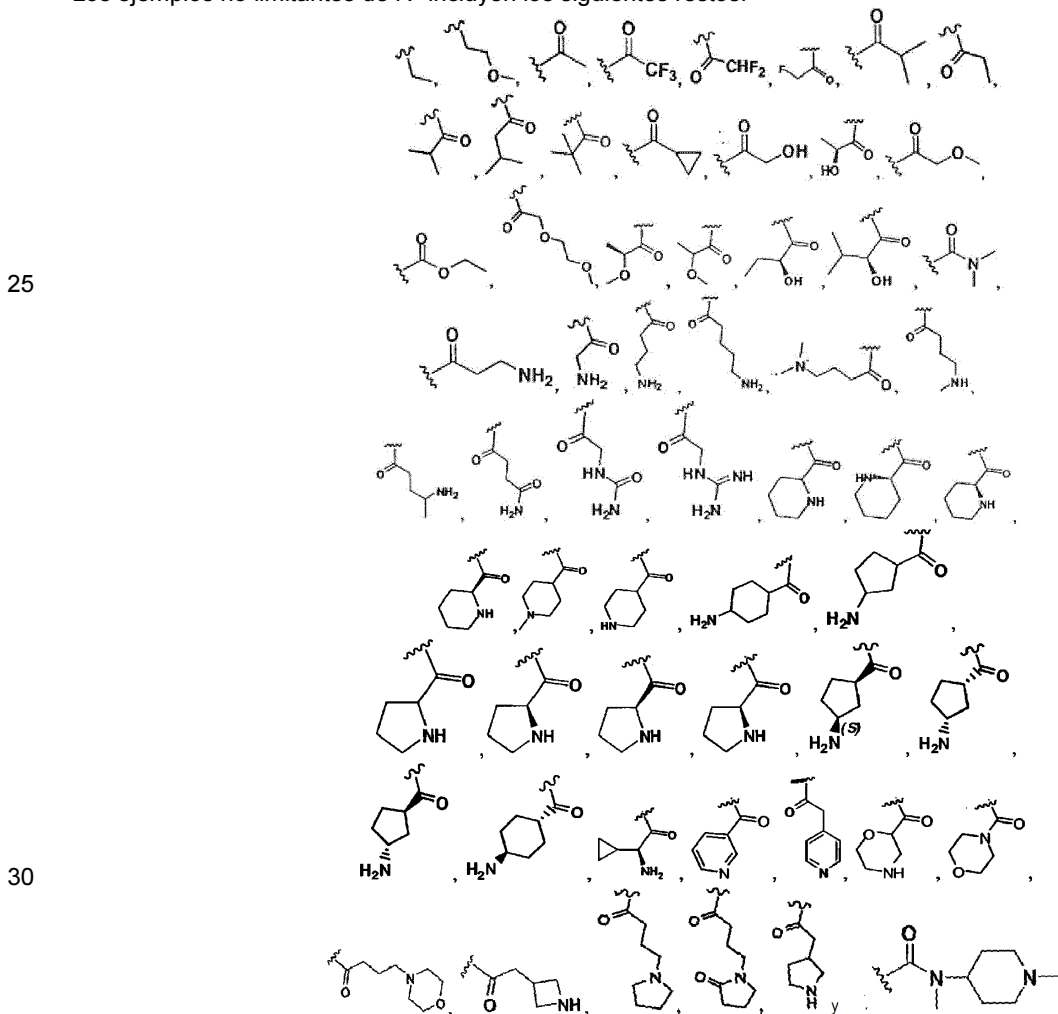
10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo, y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

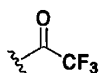
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

20 $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$ y $-C(O)NR^9R^{10}$.

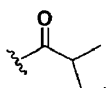
Los ejemplos no limitantes de R² incluyen los siguientes restos:



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es

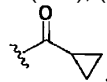


35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es

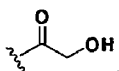


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es

5

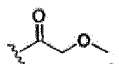


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es

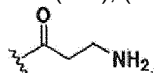


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es

10



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es

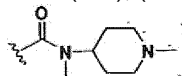


15

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es

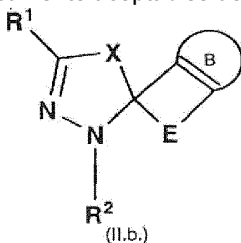


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.a.), (II.a.1) e (II.a.2), R² es



20

En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (II.b) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



en la que X, R¹, R², E y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que;

25

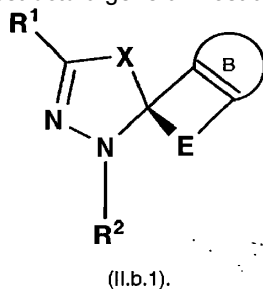
E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-.

el anillo B es un anillo heteroaromático sustituido o no sustituido;

y X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

30

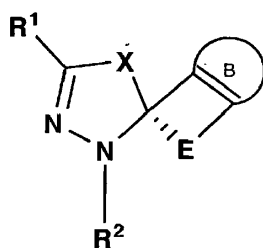
En una realización, la Fórmula (II.b.) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (II.b.1):



(II.b.1).

35

En una realización, la Fórmula (II.b.) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (II.b.2):



(II.b.2).

- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), X es S.
- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), X es S(O).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), X es S(O)₂.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E es -C(R⁴)(R⁵)-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴ y -C(S)R²⁴.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴ y -C(S)R²⁴.
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E es -O-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E es -S-.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E es -S(O)-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E es -S(O)₂-.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E es -C(R⁴)(R⁵)-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E es -N(R⁶)-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E es -N(C(Y)R⁷)-.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E es -N(C(Y)OR⁸)-.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), E es -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Y es (=O).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Y es (=S).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Y es (=N(R¹³)).
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Y es (=N(CN)).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Y es (=N(OR¹⁴)).
- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Y es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Y es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático sin sustituir.
- 55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático sin

sustituir de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂.

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos en el anillo, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre N, S y O.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos en el anillo, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.

55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene 1 anillo heteroátomo seleccionado entre N, S y O.

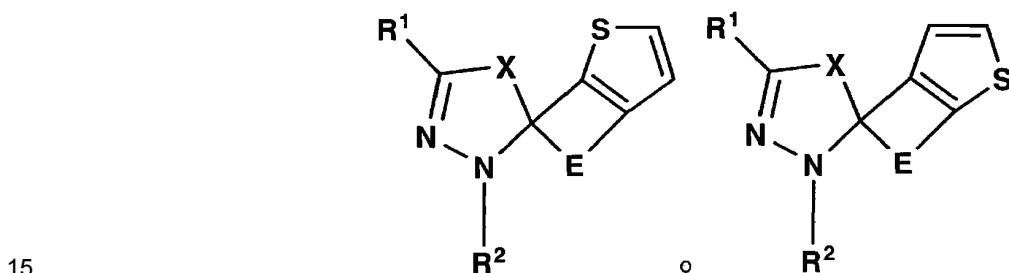
65 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1 anillo heteroátomo seleccionado entre N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente

seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

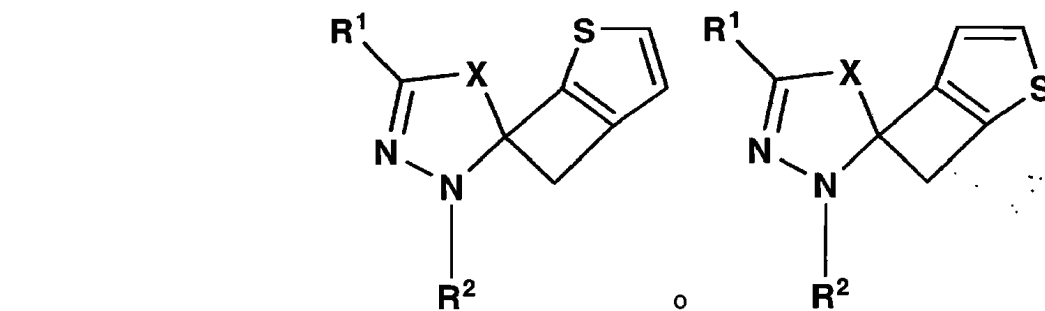
5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene S como el heteroátomo del anillo, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene S como el heteroátomo del anillo.

En una realización, la Fórmula (II.b.) tiene la estructura general:



En una realización, la Fórmula (II.b.) tiene la estructura general:



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es arilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es fenilo sin sustituir.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es naftilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es arilo sustituido.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es fenilo sustituido.

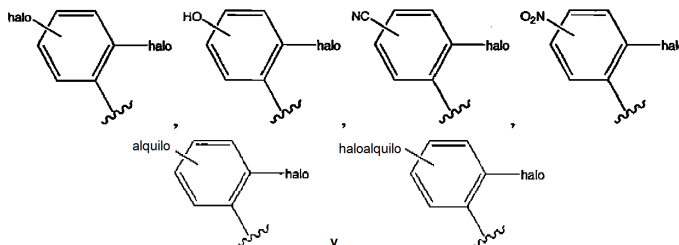
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es naftilo sustituido.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

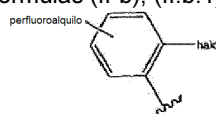
40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.

- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II-b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es:

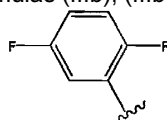


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es fenilo sustituido con un grupo flúor.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R¹ es:



- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(Z)R⁷.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(Z)NR⁹R¹⁰.

- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(Z)OR⁸.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Z es (=O). En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Z es (=S). En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Z es (=N(R¹³)).

- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Z es (=N(CN)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Z es (=N(OR¹⁴)).

- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Z es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), Z es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(Z)R⁷, y Z es (=O).

- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)H.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)alquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)CH₃.

- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente

5 independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OR¹⁹, -NR²¹R²² y cicloalquilo.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo, en la que dicho alquilo está sustituido con alquilo y -OH.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -NH₂ y ciclopropilo.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -NH₂ y ciclopropilo.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con -OH.

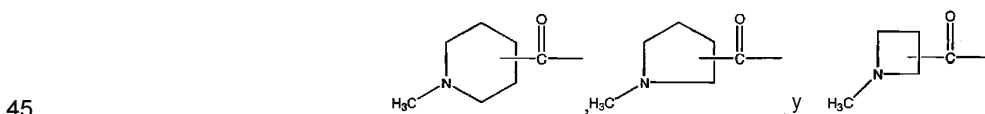
25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sin sustituir.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina sustituida, piperazina sustituida, morfolina sustituida, pirrolidina sustituida y azetidina sustituida.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² se selecciona entre:



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)NH₂.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferente, estando cada uno independientemente seleccionado entre alquilo.

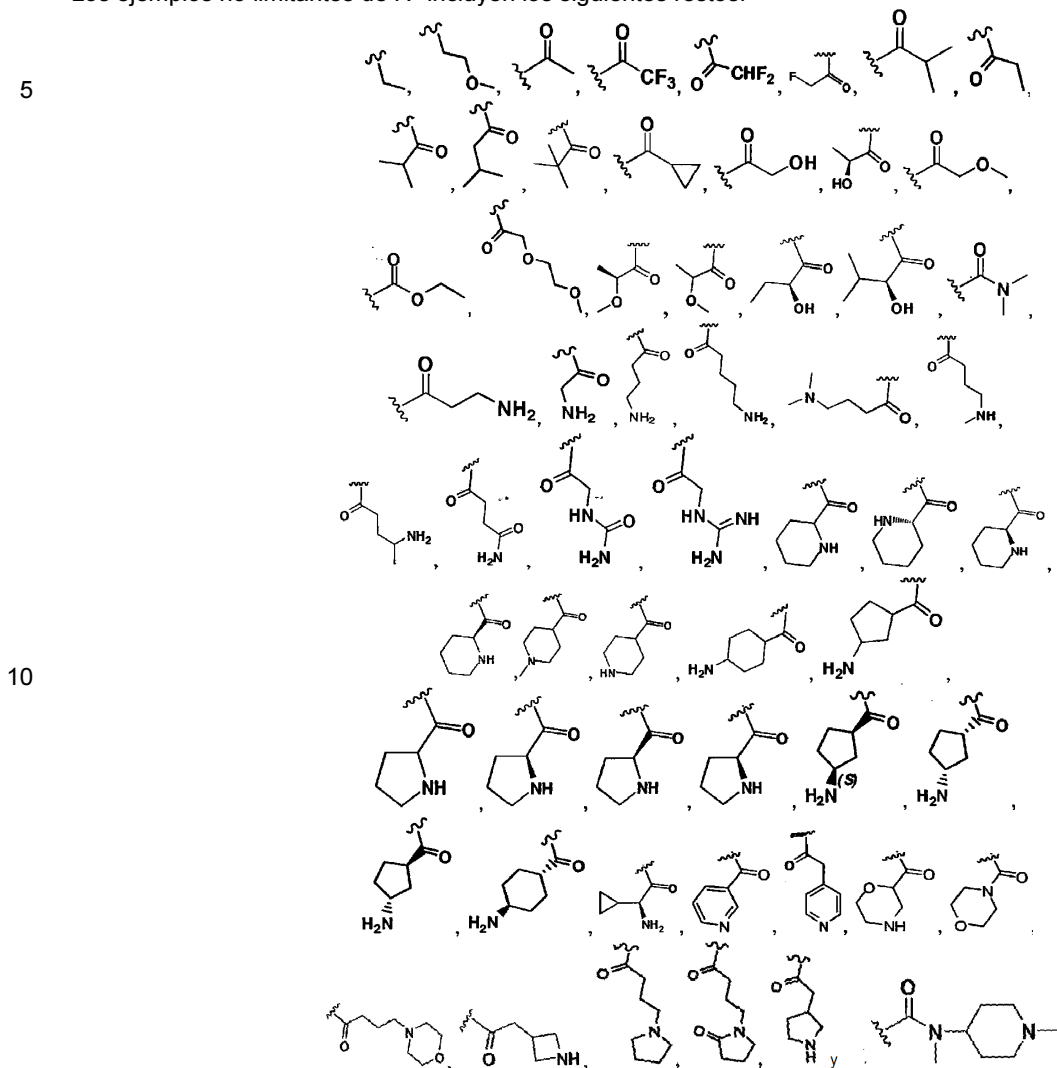
55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sin sustituir y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

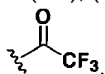
60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo, y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, heterohaloalquilo, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁸ y -C(O)NR⁹R¹⁰.

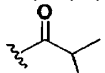
Los ejemplos no limitantes de R² incluyen los siguientes restos:



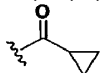
15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es



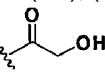
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es



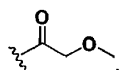
20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es



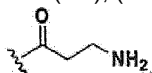
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es



25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es

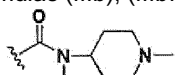


5

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es

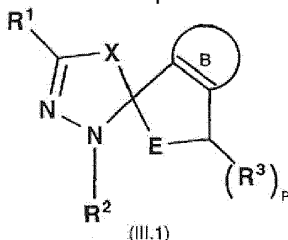


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (II.b), (II.b.1) e (II.b.2), R² es



10

En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (III.1) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



15 en la que X, R¹, R², R³, p, E y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)- y -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-; y

20 p es 0, 1 o 2; y

el anillo B, X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

25 En una realización, en la Fórmula (III.1):

E se selecciona entre el grupo que consiste en -C(R⁴)(R⁵)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-;

30 el anillo B es un anillo aromático sin sustituir o sustituido o un anillo heteroaromático sin sustituir o sustituido de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, cuyos heteroátomos en el anillo pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂, estando dichos sustituyentes en dicho anillo aromático o dicho anillo heteroaromático (cuando está presente) independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

40 R¹ es arilo sin sustituir o arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

45

R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)R⁷, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -C(O)OR⁸; p es 0 o 1; y

50 cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(O)NR²⁵R²⁶, en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de

dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.1):

el anillo B es un resto sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en benzo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)R⁷, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -C(O)OR⁸;

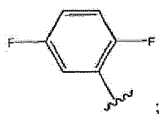
p es 0 o 1; y

cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización de este tipo, en la Fórmula (III.1):

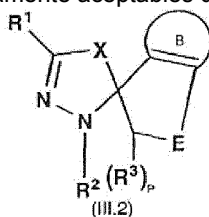
R¹ es:



y

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁴.

En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (III.2) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



en la que X, R¹, R², R³, p, E y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)- y -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-; y

p es 0, 1 o 2, y

el anillo B, X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

En una realización, en la Fórmula (III.2):

E se selecciona entre el grupo que consiste en -C(R⁴)(R⁵)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-;

el anillo B es un anillo aromático sin sustituir o sustituido o un anillo heteroaromático sin sustituir o sustituido de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, cuyos heteroátomos en el anillo pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂, estando dichos sustituyentes en dicho anillo aromático o dicho anillo heteroaromático

(cuando está presente) independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

R¹ es arilo sin sustituir o arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)R⁷, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -C(O)OR⁸;

p es 0 o 1; y

cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(O)NR²⁵R²⁶;

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.2):

el anillo B es un resto sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en benzo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo;

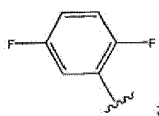
R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)R⁷, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -C(O)OR⁸; p es 0 o 1; y

cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo, y cada uno de dicho heteroalquenilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización de este tipo, en la Fórmula (III.2):

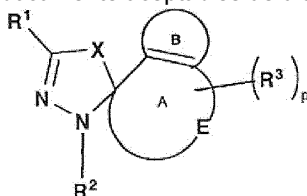
R¹ es:



y

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁴.

En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (III.a) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



(III.a.)

en la que X, R¹, R², R³, p, E, el anillo A y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

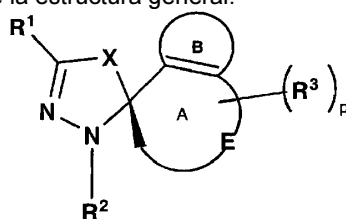
5 el anillo A (incluyendo E y la insaturación mostrada) es un anillo cicloalqueno o heterocicloalqueno de 5 miembros;

10 E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N- y -C(R⁷)=N-;

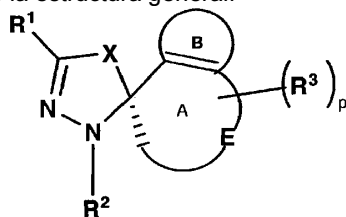
15 el anillo B es un anillo aromático sustituido o sin sustituir;

15 p, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

En una realización, la Fórmula (III.a) tiene la estructura general:



En una realización, la Fórmula (III.a) tiene la estructura general:



20

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 0, 1 o 2.

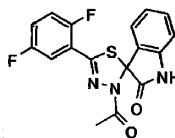
25 En una realización, en la Fórmula (III.a.), X es -S-.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), X es -S(O)-.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), X es -S(O)₂-.

30 En una realización, en la Fórmula (III.a.), el anillo A es un anillo cicloalqueno y E es -C(R⁴)(R⁵)-.

35 En una realización, en la Fórmula (III.a.), el anillo A es un anillo heterocicloalqueno y E se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N- y -C(R⁷)=N-. A modo de ilustración no limitante, un ejemplo de un compuesto de Fórmula (III.a.) en la que E es -C(O)-N(R¹¹)- incluye:

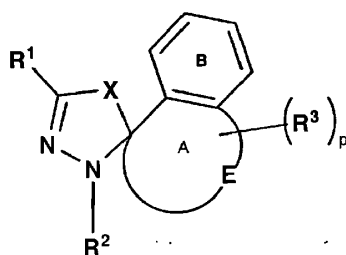


40 En una realización, en la Fórmula (III.a.), el anillo A es un anillo heterocicloalqueno y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴ y -C(S)R²⁴.

45 En una realización, en la Fórmula (III.a.), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴ y -C(S)R²⁴.

- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -O-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -S-.
- 5 En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -S(O)-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -S(O)₂-.
- 10 En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -C(R⁴)(R⁵)-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -N(R⁶)-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -N(C(Y)R⁷)-.
- 15 En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -N(C(Y)OR⁸)-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-.
- 20 En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -C(O)-N(R¹¹)-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -N(R¹¹)-C(O)-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -S(O)₂-N(R¹¹)-.
- 25 En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -N(R¹¹)-S(O)₂-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -C(O)-O-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -O-C(O)-.
- 30 En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -O-N(R⁶)-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -N(R⁶)-O-.
- 35 En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -N(R⁶)-N(R¹²)-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -N=N-.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), E es -C(R⁷)=N-.
- 40 En una realización, en la Fórmula (III.a.), Y es (=O).
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), Y es (=S).
- 45 En una realización, en la Fórmula (III.a.), Y es (=N(R¹³)).
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), Y es (=N(CN)).
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), Y es (=N(OR¹⁴)).
- 50 En una realización, en la Fórmula (III.a.), Y es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), Y es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).
- 55 En una realización, en la Fórmula (III.a.), B es un anillo aromático sin sustituir.
- En una realización, en la Fórmula (III.a.), B es un anillo benzo sin sustituir, y la Fórmula (III.a.) tiene la estructura general:



5 En una realización, en la Fórmula (III.a.), B es un anillo aromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

10 En una realización, en la Fórmula (III.a.), B es un anillo benzo que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es arilo sin sustituir.

20 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es fenilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es naftilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es arilo sustituido.

25 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es fenilo sustituido.

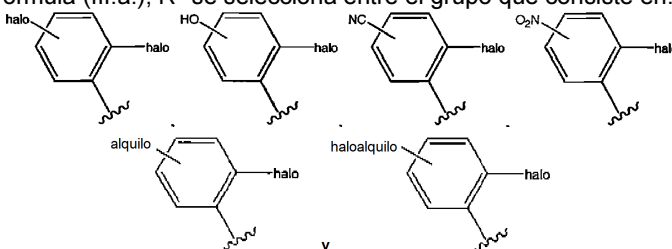
En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es naftilo sustituido.

30 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

35 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

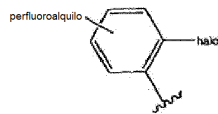
40 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



50

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es:



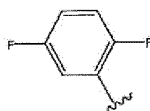
En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

5

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es fenilo sustituido con un grupo flúor.

10 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R¹ es:



En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(Z)R⁷.

15 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(Z)NR⁹R¹⁰.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(Z)OR⁸.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), Z es (=O).

20

En una realización, en la Fórmula (III.a.), Z es (=S).

En una realización, en la Fórmula (III.a.), Z es (=N(R¹³)).

25 En una realización, en la Fórmula (III.a.), Z es (=N(CN)).

En una realización, en la Fórmula (III.a.), Z es (=N(OR¹⁴)).

En una realización, en la Fórmula (III.a.), Z es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

30

En una realización, en la Fórmula (III.a.), Z es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(Z)R⁷, y Z es (=O).

35 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)H.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)alquilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)CH₃.

40

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

45

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OR¹⁹, -NR²¹R²² y cicloalquilo.

50

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo, en la que dicho alquilo está sustituido con alquilo y -OH.

55 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -NH₂ y ciclopropilo.

60 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado

entre el grupo que consiste en -NH₂ y ciclopropilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con -OH.

5 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sin sustituir.

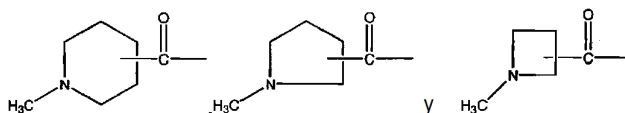
En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido.

10 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina sustituida, piperazina sustituida, morfolina sustituida, pirrolidina sustituida y azetidina sustituida.

20

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² se selecciona entre:



25 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)NH₂.

30 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferente, estando cada uno independientemente seleccionado entre alquilo.

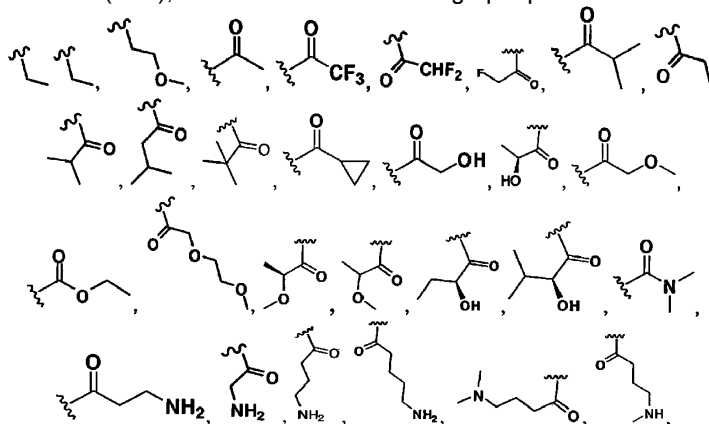
En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sin sustituir y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

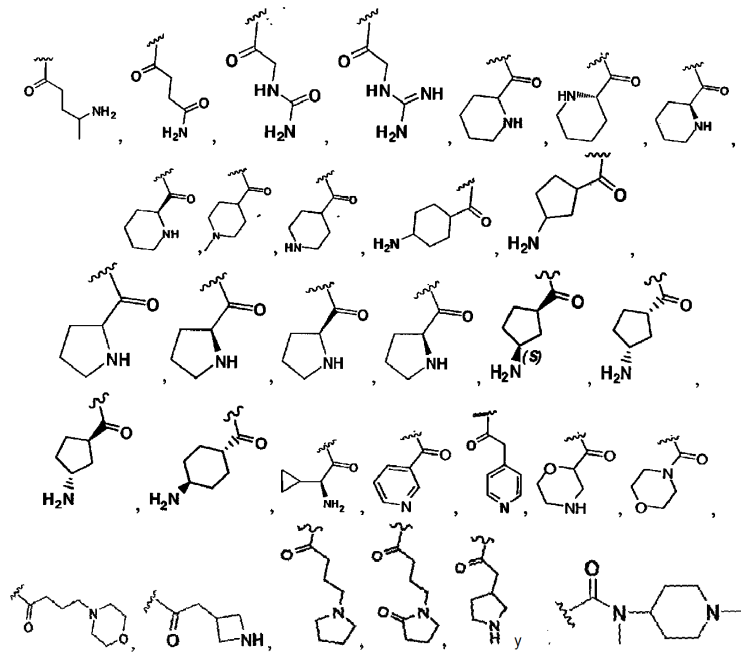
35 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

40 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo, y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, heterohaloalquilo, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁸ y -C(O)NR⁹R¹⁰.

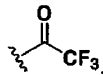
45 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R² se selecciona entre el grupo que consiste en





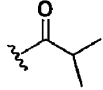
5

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R^2 es



10

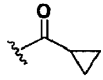
En una realización, en la Fórmula (III.a.), R^2 es



En una realización, en la Fórmula (III.a.), R^2 es

15

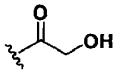
En una realización, en la Fórmula (III.a.), R^2 es



En una realización, en la Fórmula (III.a.), R^2 es

20

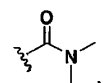
En una realización, en la Fórmula (III.a.), R^2 es



En una realización, en la Fórmula (III.a.), R^2 es

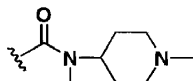
25

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R^2 es



En una realización, en la Fórmula (III.a.), R^2 es

30



En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 0 y R³ no está presente.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 1.

5 En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 2.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 3.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 4.

10

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es ≥ 2 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo del anillo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 1 y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halógeno, -CN, -N₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

15

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 2, 3 o 4 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

20

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en los que cada R³, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo; heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

25

30

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en las que dos grupos R³, que pueden ser iguales o diferentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalquenilo, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o un anillo heterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.

35

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 1 o 2 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-NR²⁶R²⁶,

40

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquenilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

45

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo y heteroalquenilo,

50

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquenilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

55

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 2 y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo -C(O)-.

60

En una realización, en la Fórmula (III.a.), p es 2 y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo espiroheterocicloalquilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂, o un grupo espiroheterocicloalquenilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el

65

grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es alquilo.

5 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es heteroalquilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es alquenilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es heteroalquenilo.

10 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es alquinilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es heteroalquinilo.

15 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es arilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es heteroarilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es cicloalquilo.

20 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es cicloalquenilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es heterocicloalquilo.

25 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es heterocicloalquenilo.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es halógeno.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -CN.

30 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -NO₂.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -OR¹⁹.

35 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -OC(O)OR²⁰.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -NR²¹R²².

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -NR²³SO₂R²⁴.

40 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -NR²³C(O)OR²⁰.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -NR²³C(O)R²⁴.

45 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -SO₂N²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -C(O)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -C(O)OR²⁰.

50 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -SR¹⁹.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -S(O)R¹⁹.

55 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -SO₂R¹⁹,

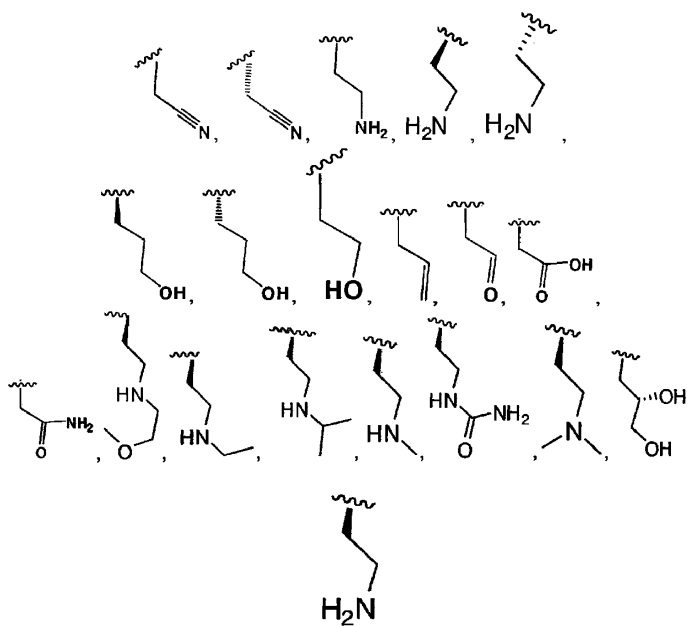
En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -OC(O)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -C(O)NR²⁵R²⁶.

60 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ es -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

65 En una realización, en la Fórmula (III.a.), R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo (lineal o ramificado), butilo (lineal o ramificado), pentilo (lineal o ramificado), fenilo,

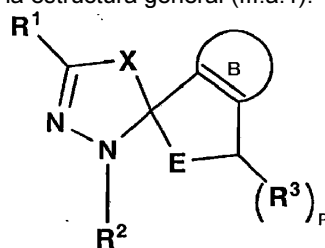


y

5

En una realización, en la Fórmula (III.a.), cuando E es $-NR^6-$, R^3 está ausente.

En una realización, la Fórmula (III.a.) tiene la estructura general (III.a.1):



(III.a.1)

10

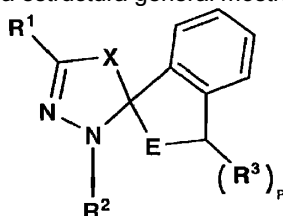
en la que X, R^1 , R^2 , R^3 , p, E y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^4)(R^5)-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$ y $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$;

15

y p, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (III.a.).

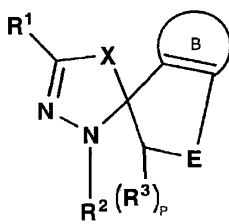
En una realización, la Fórmula (III.a.1) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (III.a.1.1):



(III.a.1.1).

20

En una realización, la Fórmula (III.a.) tiene la estructura general III.a.2:



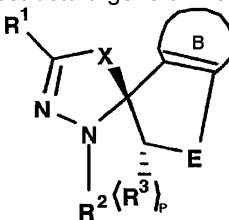
(III.a.2)

en la que X, R¹, R², R³, p, E y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

5 E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)- y -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-;

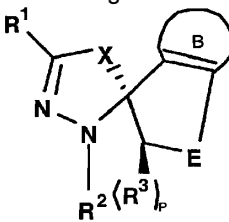
y p, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (III.a.).

10 En una realización, la Fórmula (III.a.2) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (III.a.2,1):



(III.a.2.1).

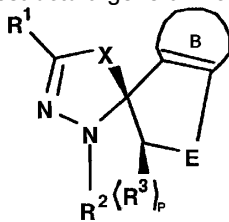
En una realización, la Fórmula (III.a.2) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (III.a.2,2):



(III.a.2.2).

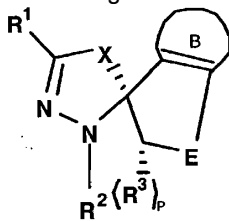
15

En una realización, la Fórmula (III.a.2) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (III.a.2,3):



(III.a.2.3).

En una realización, la Fórmula (III.a.2) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (III.a.2,4):



(III.a.2.4).

20

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), p es 0.

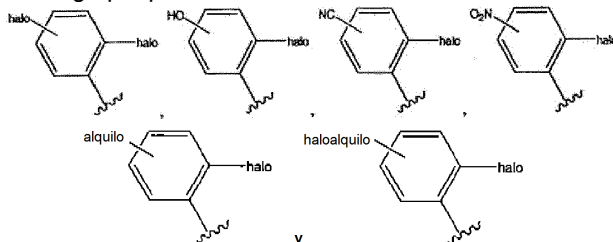
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), p es 1.
- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), p es 2.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E es $-O-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E es $-S-$.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E es $-S(O)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E es $-S(O)_2-$.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E es $-N(R^6)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E es $-N(C(Y)R^7)-$.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E es $-N(C(Y)OR^8)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10})-$.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), Y es (=O).
- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), Y es (=S).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), Y es (=N(R¹³)).
- 55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), Y es (=N(CN)).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), Y es (=N(OR¹⁴)).
- 60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), Y es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).
- 65 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e

(III.a.2,4), Y es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

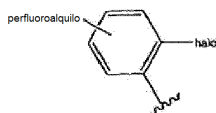
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.

10

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es:

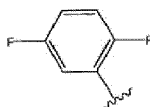


15

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

20

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), R¹ es fenilo sustituido con dos grupos flúor. En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), R¹ es fenilo sustituido con un grupo flúor. En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), R¹ es:



25

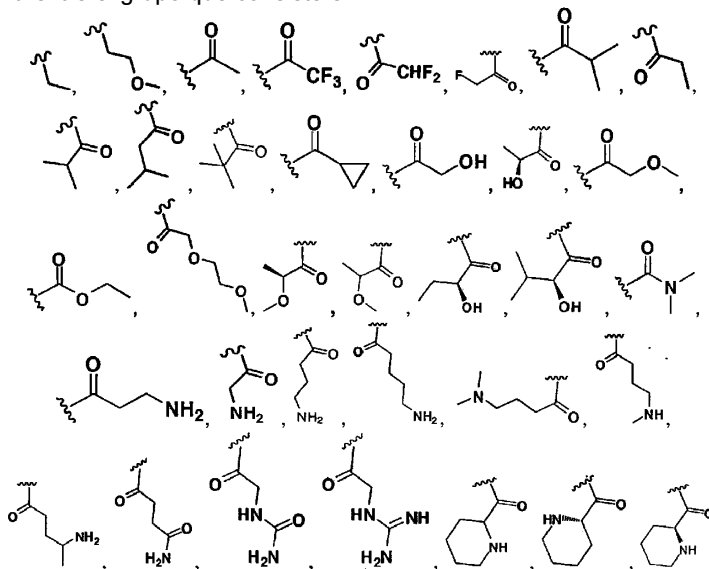
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

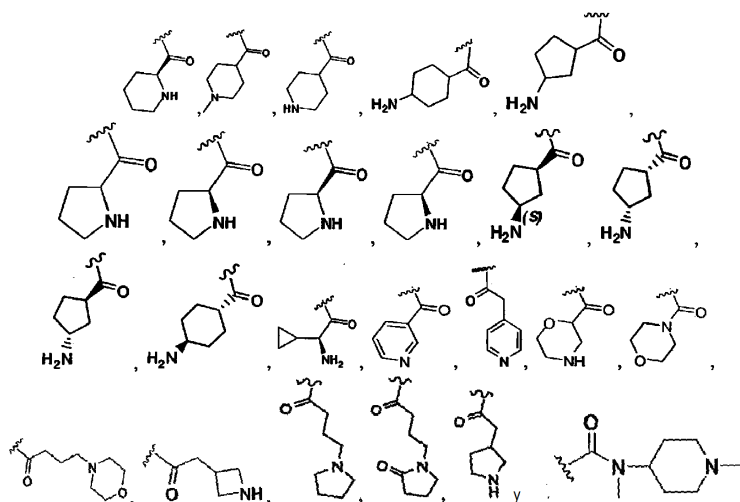


30

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

35





5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), p es 1 o 2 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, heteroalquenoilo, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-NR²⁶R²⁶,

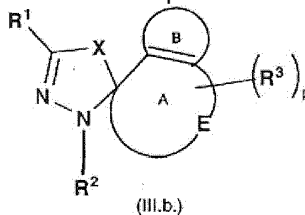
10 en las que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenoilo y cada uno de dicho heteroalquenoilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinoilo, haloalquinoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenoilo y heteroalquenoilo, en las que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenoilo y cada uno de dicho heteroalquenoilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinoilo, haloalquinoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), p es 2 y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo -C(O)-.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.a.1), (III.a.1,1), (III.a.2), (III.a.2,1), (III.a.2,2), (III.a.2,3) e (III.a.2,4), p es 2 y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo espiroheterocicloalquilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂, o un grupo espiroheterocicloalquenoilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂.

40 En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (III.b) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



en la que X, R¹, R², R³, p, E, el anillo A y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

45 el anillo A (incluyendo E y la insaturación mostrada) es un anillo cicloalquenoilo o heterocicloalquenoilo de 5

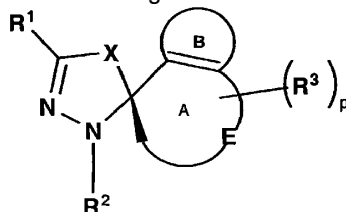
miembros;

5 E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N- y -C(R⁷)=N-;

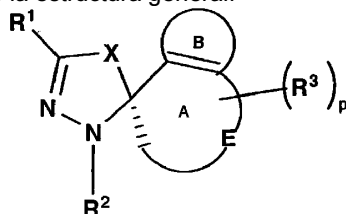
el anillo B es un anillo heteroaromático sustituido o no sustituido;

10 y p, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

En una realización, la Fórmula (III.b) tiene la estructura general:



15 En una realización, la Fórmula (III.b) tiene la estructura general:



En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 0, 1 o 2,

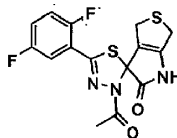
20 En una realización, en la Fórmula (III.b.), X es S.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), X es S(O).

25 En una realización, en la Fórmula (III.b.), X es S(O)₂.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), el anillo A es un anillo cicloalquenilo y E es -C(R⁴)(R⁵)-.

30 En una realización, en la Fórmula (III.b.), el anillo A es un anillo heterocicloalquenilo y E se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N- y -C(R⁷)=N-. A modo de ilustración no limitante, un ejemplo de un compuesto de Fórmula (III.a.), en la que E es -C(O)-N(R¹¹)- incluye:



35 En una realización, en la Fórmula (III.b.), el anillo A es un anillo heterocicloalquenilo y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴ y -C(S)R²⁴.

40 En una realización, en la Fórmula (III.b.), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴ y -C(S)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es -O-.

45 En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es -S-.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es -S(O)-.

- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-S(O)_2-$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- 5 En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-N(R^6)-$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-N(C(Y)R^7)-$.
- 10 En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-N(C(Y)OR^8)-$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10})-$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-C(O)-N(R^{11})-$.
- 15 En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-N(R^{11})-C(O)-$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-S(O)_2-N(R^{11})-$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-N(R^{11})-S(O)_2-$.
- 20 En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-C(O)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-O-C(O)-$.
- 25 En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-O-N(R^6)-$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-N(R^6)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-N(R^6)-N(R^{12})-$.
- 30 En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-N=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), E es $-C(R^7)=N-$.
- 35 En una realización, en la Fórmula (III.b.), Y es $(=O)$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), Y es $(=S)$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), Y es $(=N(R^{13}))$.
- 40 En una realización, en la Fórmula (III.b.), Y es $(=N(CN))$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), Y es $(=N(OR^{14}))$.
- 45 En una realización, en la Fórmula (III.b.), Y es $(=N(R^{15})(R^{16}))$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), Y es $(=C(R^{17})(R^{18}))$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir.
- 50 En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂.
- 55 En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 60 En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente
- 65

independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos en el anillo, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre N, S y O.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos en el anillo, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

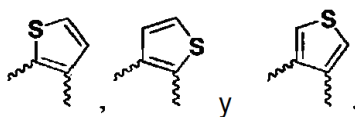
En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene 1 anillo heteroátomo seleccionado entre N, S y O.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1 anillo heteroátomo seleccionado entre N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene S como el heteroátomo del anillo, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene S como el heteroátomo del anillo.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), B se selecciona entre el grupo que consiste en



En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es arilo sin sustituir.

5 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es fenilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es naftilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es arilo sustituido.

10

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es fenilo sustituido.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es naftilo sustituido.

15 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, arilalquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

20

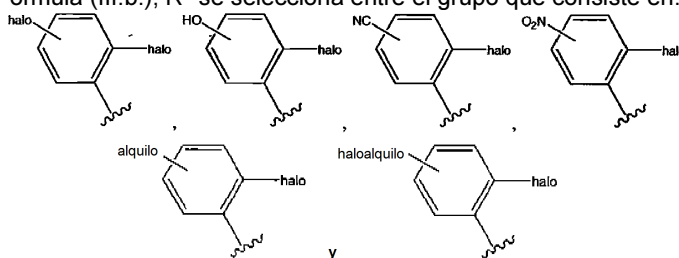
En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, arilalquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

25

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.

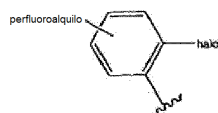
30

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



35

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es:



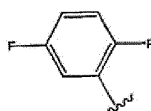
40 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es fenilo sustituido con un grupo flúor.

45

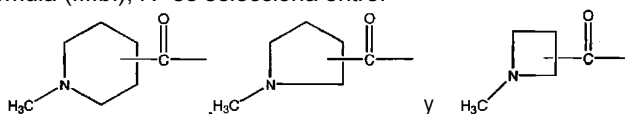
En una realización, en la Fórmula (III.b.), R¹ es:



En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es -C(Z)R⁷.

- En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(Z)NR^{9R^{10}}$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(Z)OR^8$.
- 5 En una realización, en la Fórmula (III.b.), Z es (=O).
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), Z es (=S).
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), Z es (=N(R^{13})).
- 10 En una realización, en la Fórmula (III.b.), Z es (=N(CN)).
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), Z es (=N(OR^{14})).
- 15 En una realización, en la Fórmula (III.b.), Z es (=N(R^{15})(R^{16})).
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), Z es (=C(R^{17})(R^{18})).
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(Z)R^7$, y Z es (=O).
- 20 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)H$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)$ alquilo.
- 25 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)CH_3$.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 30 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OR¹⁹, -NR²¹R²² y cicloalquilo.
- 35 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo, en la que dicho alquilo está sustituido con alquilo y -OH.
- 40 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -NH₂ y ciclopropilo.
- 45 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -NH₂ y ciclopropilo.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con -OH.
- 50 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sin sustituir.
- En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sustituido.
- 55 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 60 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina sustituida, piperazina sustituida, morfolina sustituida, pirrolidina sustituida y azetidina sustituida.
- 65

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² se selecciona entre:



5 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es -C(O)NH₂.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferente, estando cada uno independientemente seleccionado entre alquilo.

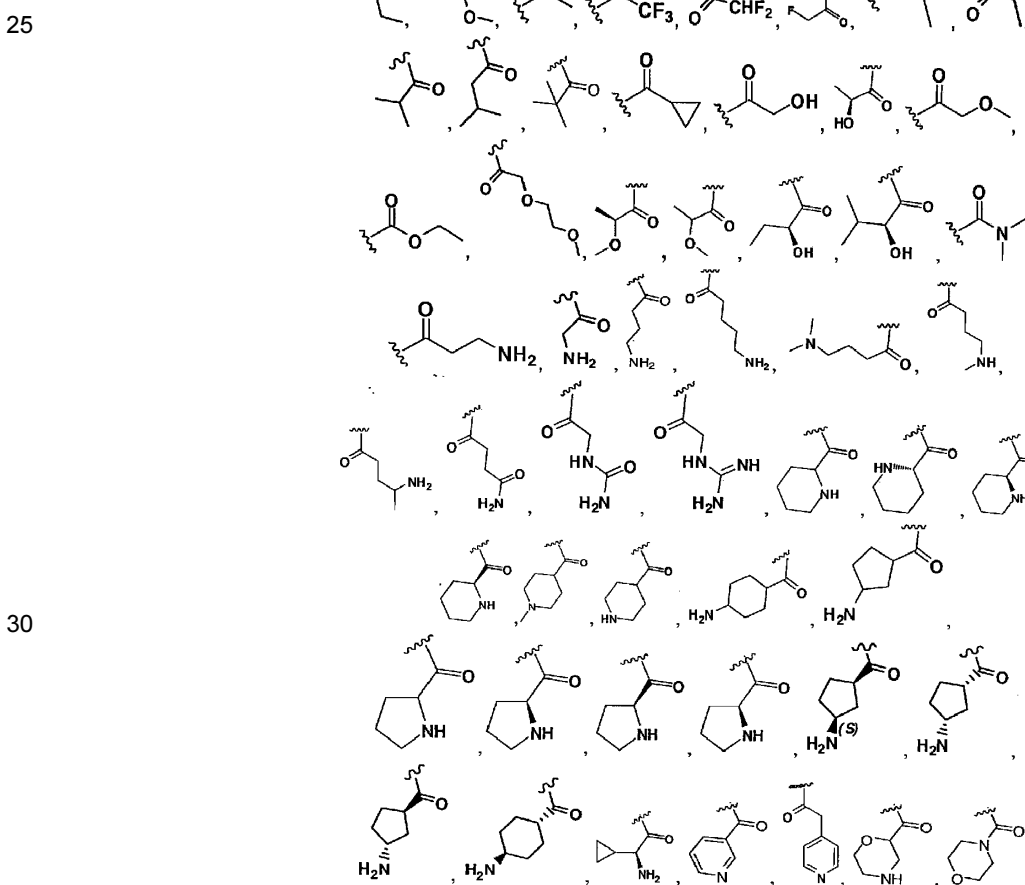
10 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sin sustituir y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

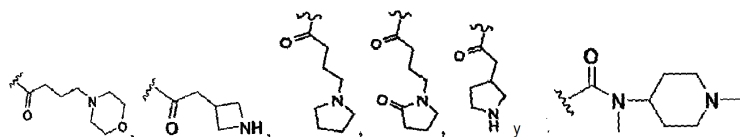
15 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo, y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

20 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, heterohaloalquilo, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁸ y -C(O)NR⁹R¹⁰.

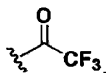
En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² se selecciona entre el grupo que consiste en



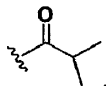


En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es

5

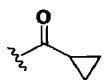


En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es

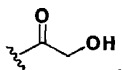


En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es

10

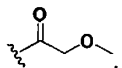


En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es



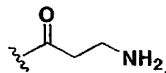
15

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es

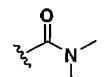


En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es

20

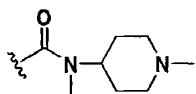


En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es



En una realización, en la Fórmula (III.b.), R² es

25



En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 0 y R³ no está presente.

30

En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 1.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 2.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 3.

35

En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 4.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es ≥ 2 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo del anillo.

40

En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 1 y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

45

En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 2, 3 o 4 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo

que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

5 En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en los que cada R³, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

15 En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en las que dos grupos R³, que pueden ser iguales o diferentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalquenilo, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o un anillo heterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.

20 En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 1 o 2 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-NR²⁶R²⁶, en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquenilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

30 En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo y heteroalquenilo, en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquenilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

40 En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 2 y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo -C(O)-.

45 En una realización, en la Fórmula (III.b.), p es 2 y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo espiroheterocicloalquilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂, o un grupo espiroheterocicloalquenilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂.

50 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es alquilo.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es heteroalquilo.

55 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es alquenilo.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es heteroalquenilo.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es alquinilo.

60 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es heteroalquinilo.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es arilo.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es heteroarilo.

65 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es cicloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es cicloalqueno.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es heterocicloalquilo.

5 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es heterocicloalqueno.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es halógeno.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -CN.

10 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -NO₂.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -OR¹⁹.

15 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -OC(O)OR²⁰.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -NR²¹R²².

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -NR²³SO₂R²⁴.

20 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -NR²³C(O)OR²⁰.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -NR²³C(O)R²⁴.

25 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -SO₂NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -C(O)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -C(O)OR²⁰.

30 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -SR¹⁹.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -S(O)R¹⁹.

35 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -SO₂R¹⁹.

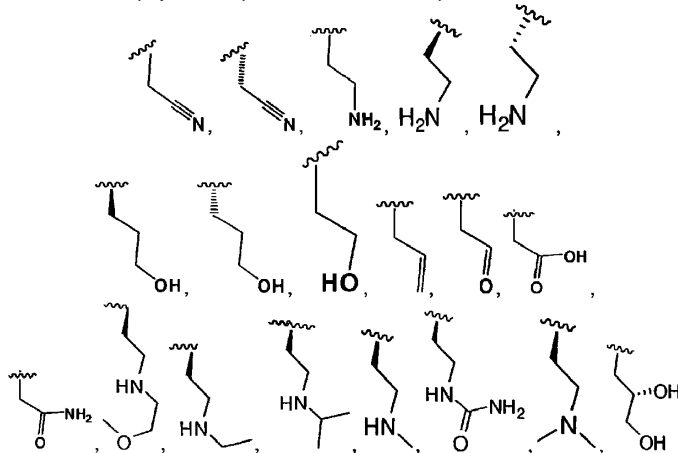
En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -OC(O)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -C(O)NR²⁵R²⁶.

40 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ es -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

45 En una realización, en la Fórmula (III.b.), R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo (lineal o ramificado), butilo (lineal o ramificado), pentilo (lineal o ramificado), fenilo,

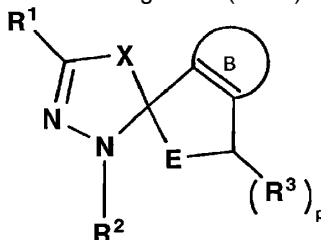


50 y



En una realización, en la Fórmula (III.b.), cuando E es $-NR^6$, R^3 está ausente.

- 5 En una realización, la Fórmula (III.b.) tiene la estructura general (III.b.1):



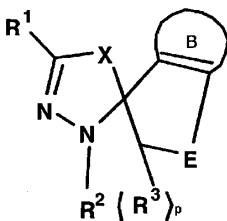
(III.b.1)

en la que X, R^1 , R^2 , R^3 , p, E y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

- 10 E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^4)(R^5)-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$ y $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$;

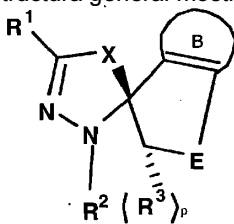
y p, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (III.b.).

- 15 En una realización, la Fórmula (III.b) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (III.b.2):



(III.b.2)

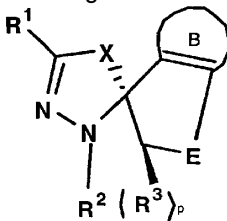
En una realización, la Fórmula (III.b) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (III.b.2,1):



(III.b.2.1).

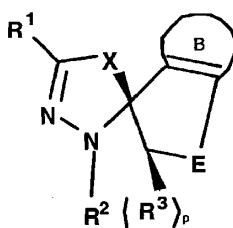
20

En una realización, la Fórmula (III.b) tiene la estructura general mostrada en la figura (III.b.2,2):

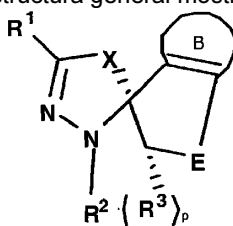


(III.b.2.2).

- 25 En una realización, la Fórmula (III.b) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (III.b.2,3):



En una realización, la Fórmula (III.b) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (III.b.2,4):



- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), p es 0.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), p es 1.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), p es 2.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E es $-O-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E es $-S-$.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E es $-S(O)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E es $-S(O)_2-$.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E es $-N(R^6)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E es $-N(C(Y)R^7)-$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E es -N(C(Y)OR⁸)-.

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), E es -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), Y es (=O).

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), Y es (=S).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), Y es (=N(R¹³)).

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), Y es (=N(CN)).

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), Y es (=N(OR¹⁴)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), Y es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

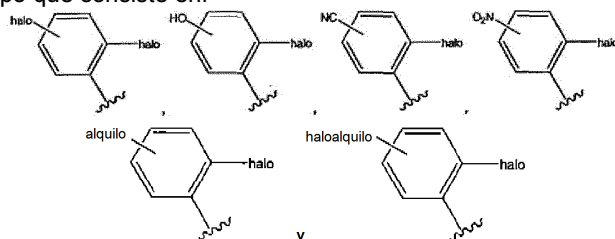
25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), Y es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.

30

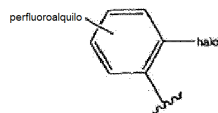
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

35



En una realización, en la Fórmula (I), R¹ es:

40

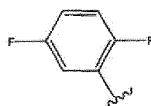


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor. En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), R¹ es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), R¹ es fenilo sustituido con un grupo flúor.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), R¹ es:

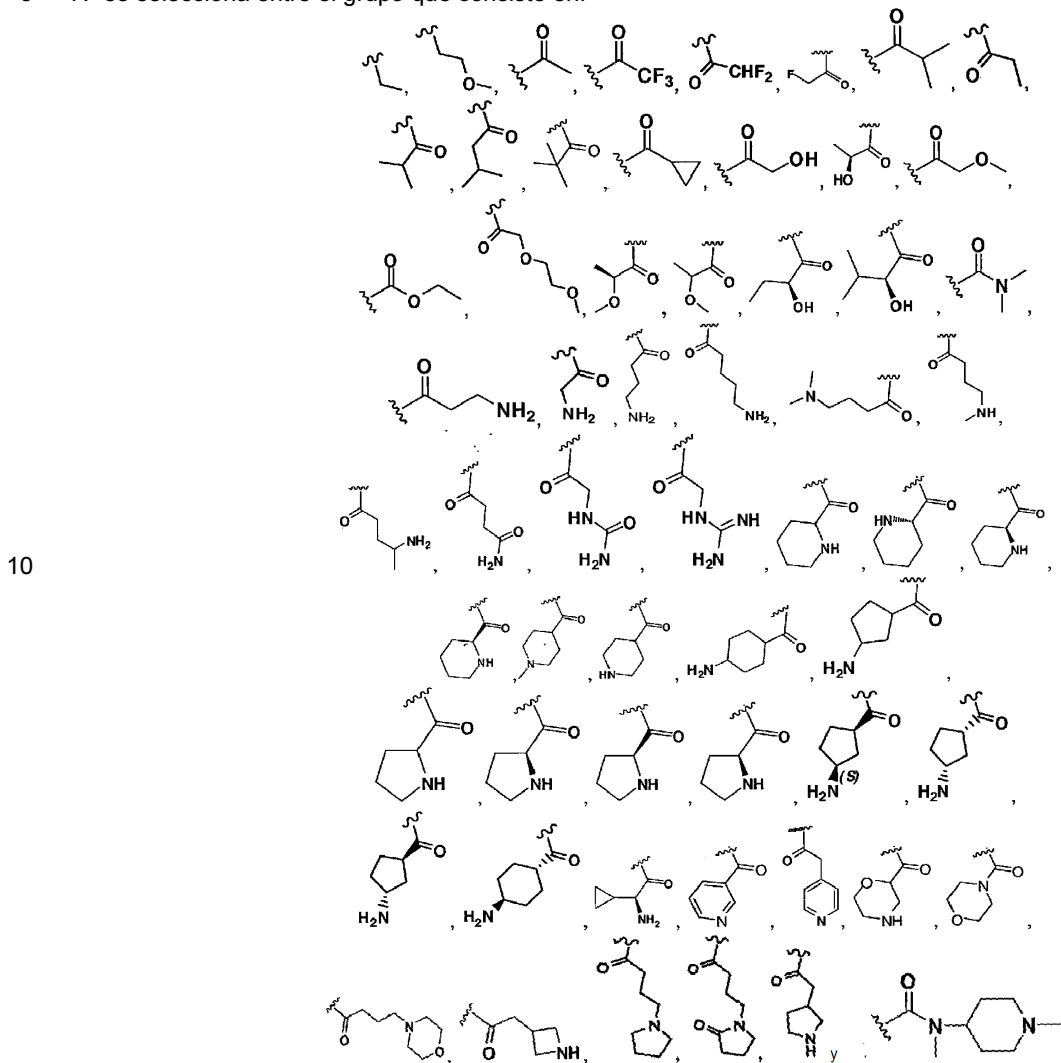
50



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), 15 (III.b.2,3) e (III.b.2,4), R² se selecciona entre el grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), R² se selecciona entre el grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), p es 1 o 2 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶, y -NR²³-C(NH)-NR²⁶R²⁶, en las que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

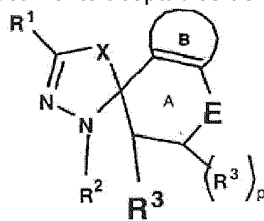
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno y heteroalqueno, en las que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -

OC(O)R^{24} , $-\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(N-CN)NR}^{25}\text{R}^{26}$ y $-\text{NR}^{23}\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), p es 2 y cualquiera dos grupos R^3 unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo $-\text{C(O)}-$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (III.b.1), (III.b.2), (III.b.2,1), (III.b.2,2), (III.b.2,3) e (III.b.2,4), p es 2 y cualquiera dos grupos R^3 unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo espiroheterocicloalquilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, O, S, S(O) y S(O)_2 , o un grupo espiroheterocicloalqueno que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, O, S, S(O) y S(O)_2 .

En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (IV) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



(IV)

en la que X, R^1 , R^2 , R^3 , p, E, el anillo A y el anillo B y los grupos opcionales unidos al anillo B están cada uno seleccionado independientemente entre sí, y en la que:

E se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{C(R}^4)(\text{R}^5)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$ y $-\text{N(R}^6)-$;

el anillo B es un anillo aromático sin sustituir o sustituido o un anillo heteroaromático sin sustituir o sustituido de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, cuyos heteroátomos en el anillo pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)_2 , estando dichos sustituyentes en dicho anillo aromático o dicho anillo heteroaromático (cuando está presente) independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{OC(O)OR}^{20}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(O)OR}^{20}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(O)R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{C(O)R}^{24}$, $-\text{C(O)OR}^{20}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$, $-\text{OC(O)R}^{24}$, $-\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(N-CN)NR}^{25}\text{R}^{26}$ y $-\text{NR}^{23}\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$;

R^1 es arilo sin sustituir o arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{OC(O)OR}^{20}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(O)OR}^{20}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(O)R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{C(O)R}^{24}$, $-\text{C(O)OR}^{20}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$, $-\text{OC(O)R}^{24}$, $-\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(N-CN)NR}^{25}\text{R}^{26}$ y $-\text{NR}^{23}\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{C(O)R}^7$, $-\text{C(O)NR}^9\text{R}^{10}$ y $-\text{C(O)OR}^8$; p es 0, 1 o 2; y

cada R^3 (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{OC(O)OR}^{20}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{C(O)R}^{24}$, $-\text{C(S)R}^{24}$, $-\text{C(O)OR}^{20}$ y $-\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$,

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{OC(O)OR}^{20}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(O)OR}^{20}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(O)R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{C(O)R}^{24}$, $-\text{C(O)OR}^{20}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$, $-\text{OC(O)R}^{24}$, $-\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(N-CN)NR}^{25}\text{R}^{26}$ y $-\text{NR}^{23}\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$; y

todas las variables restantes son como se definen en cada una de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

En una realización de este tipo, en la Fórmula (IV):

E se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{O}-$ y $-\text{N(R}^6)-$;

el anillo B es un resto sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en benzo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

5 R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo;

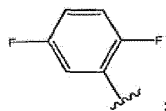
R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)R⁷, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -C(O)OR⁸;

10 p es 0 o 1; y

15 cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquenilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización de este tipo, en la Fórmula (IV):

25 R¹ es:

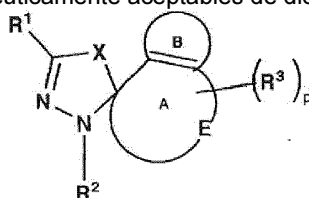


y

30 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, y

- C(S)R²⁴,

En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (IV.a) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



(IV.a.)

35 en la que X, R¹, R², R³, p, E, el anillo A y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

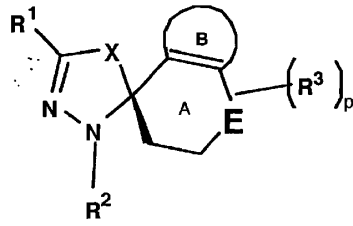
40 el anillo A (incluyendo E y la insaturación mostrada) es un anillo cicloalquenilo o heterocicloalquenilo de 6 miembros;

45 E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -O-N(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-;

el anillo B es un anillo aromático sustituido o sin sustituir;

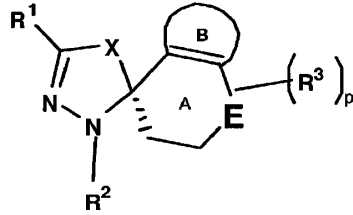
50 y p, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cada una de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

En una realización, la Fórmula (IV.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.a.1):



(IV.a.1).

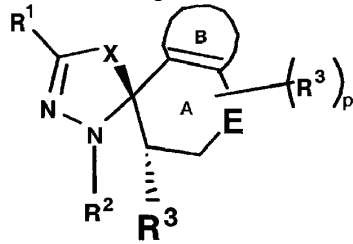
En una realización, la Fórmula (IV.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.a.2):



(IV.a.2).

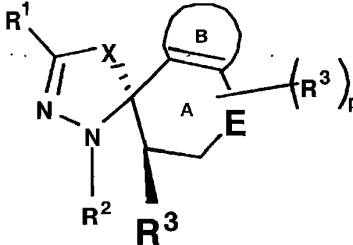
5

En una realización, la Fórmula (IV.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.a.3):



(IV.a.3), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

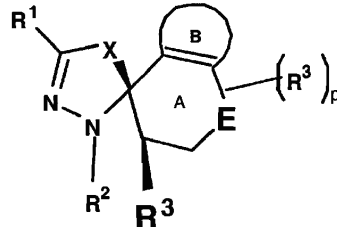
En una realización, la Fórmula (IV.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.a.4):



(IV.a.4), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

10

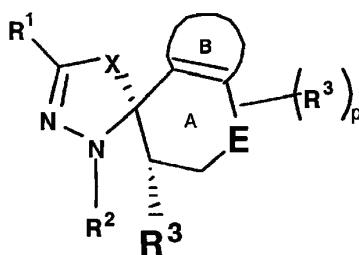
En una realización, la Fórmula (IV.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.a.5):



(IV.a.5), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

15

En una realización, la Fórmula (IV.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.a.6):



(IV.a.6), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), X es S.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), X es S(O).
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), el anillo A es un anillo cicloalqueno y E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), el anillo A es un anillo heterocicloalqueno y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), el anillo A es un anillo heterocicloalqueno y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-O-$.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-S-$.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-S(O)-$.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-S(O)_2-$.
- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- 55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(R^6)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(C(Y)R^7)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(C(Y)OR^8)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-C(O)-N(R^{11})-$.

ES 2 565 983 T3

- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(R^{11})-C(O)-$.
- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-S(O)_2-N(R^{11})-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(R^{11})-S(O)_2-$.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-C(O)-O-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-O-C(O)-$.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-O-N(R^6)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(R^6)-O-$.
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(R^6)-N(R^{12})-$.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N=N-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-C(R^7)=N-$.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-C(O)-C(R^7)=N-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-C(O)-N=N-$.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-O-C(Y)-N(R^{11})-$.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(R^{11})-C(Y)-O-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-C(Y)-N(R^{11})-O-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$.
- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-O-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), E es $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Y es (=O).
- 60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Y es (=S).
- 65 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Y es (=N(R¹³)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Y es (=N(CN)).

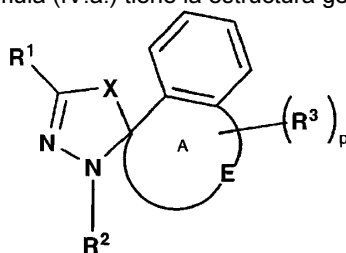
5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Y es (=N(OR¹⁴)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Y es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Y es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), B es un anillo aromático sin sustituir.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), B es un anillo benzo sin sustituir, y la Fórmula (IV.a.) tiene la estructura general:



20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), B es un anillo aromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), B es un anillo benzo que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶. En una realización de este tipo, el anillo B es benzo sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halo.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R¹ es arilo sin sustituir.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R¹ es fenilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R¹ es naftilo sin sustituir.

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R¹ es arilo sustituido.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R¹ es fenilo sustituido.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R¹ es naftilo sustituido.

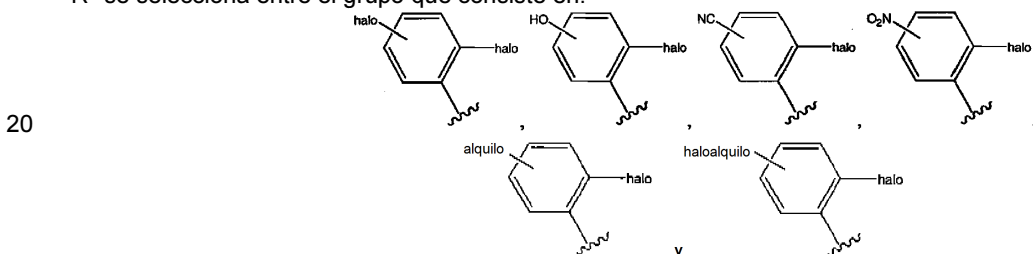
55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R¹ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo,

cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^1 es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{21}R^{22}$ y haloalquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^1 es:

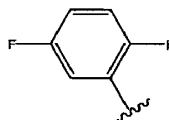


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^1 es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^1 es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^1 es fenilo sustituido con un grupo flúor.

- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^1 es:



- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^2 es $-C(Z)R^7$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^2 es $-C(Z)NR^9R^{10}$.

- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^2 es $-C(Z)OR^8$.

- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Z es $(=O)$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6),

Z es (=S).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Z es (=N(R¹³)).

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Z es (=N(CN)).

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Z es (=N(OR¹⁴)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Z es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), Z es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(Z)R⁷, y Z es (=O).

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)H.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)alquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)CH₃.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²²,
35 -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OR¹⁹, -NR²¹R²² y cicloalquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo, en la que dicho alquilo está sustituido con alquilo y -OH.

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -NH₂ y ciclopropilo.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -NH₂ y ciclopropilo.

55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con -OH.

60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sin sustituir.

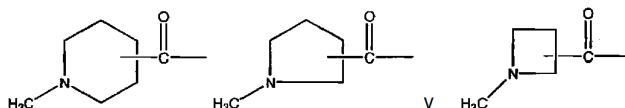
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido.

65 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser

iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina sustituida, piperazina sustituida, morfolina sustituida, pirrolidina sustituida y azetidina sustituida.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² se selecciona entre:



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)NH₂.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferente, estando cada uno independientemente seleccionado entre alquilo.

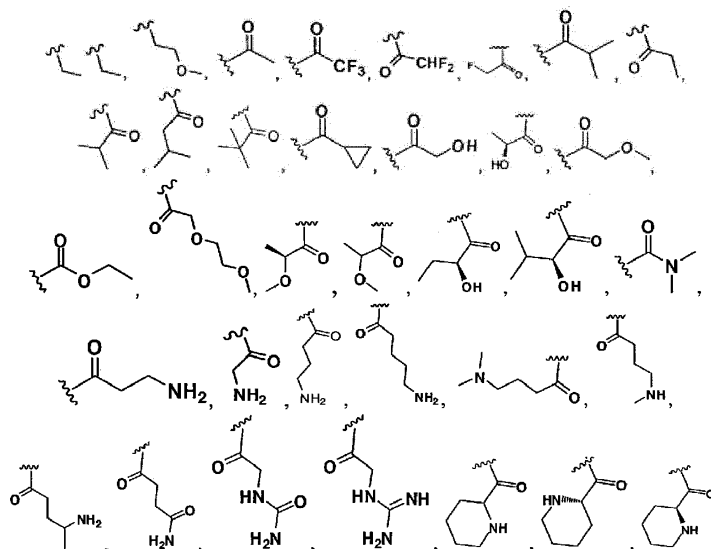
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sin sustituir y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

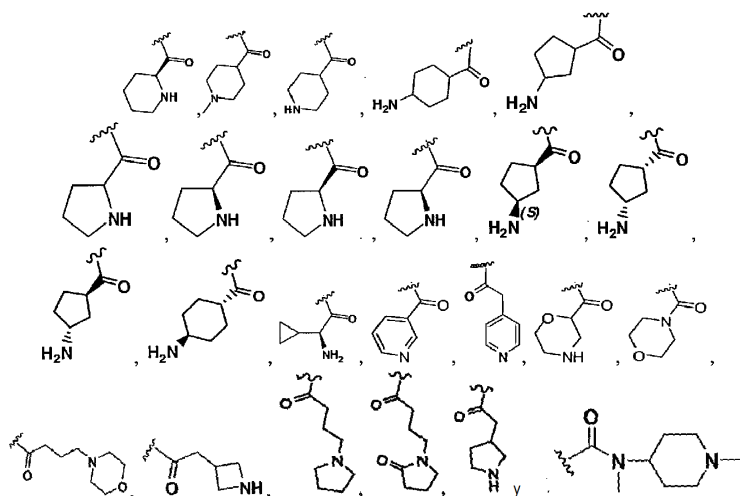
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo, y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo. En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

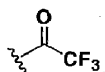


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² se selecciona entre el grupo que consiste en

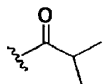




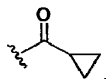
5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es



10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es

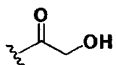


15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es



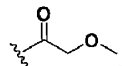
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es

20

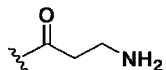


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es

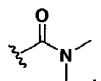
25



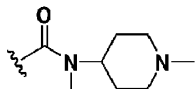
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es



30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es



35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R² es



- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), p es 0 y R³ no está presente.
- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), p es 1.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), p es 2.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), p es 3.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), p es 4.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), p es ≥ 2 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo del anillo.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), p es 1 y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, , -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 20
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), p es 2, 3 o 4 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, , -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 30
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en los que cada R³, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, , -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 40
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en las que dos grupos R³, que pueden ser iguales o diferentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o un anillo heterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.
- En una realización, en la Fórmula (IV.a), p es 1, 2, 3 o 4 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-NR²⁶R²⁶, en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de
- 50
- 55 oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 60
- 65 En una realización, en la Fórmula (IV.a), p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno y heteroalqueno, en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²²,

$-\text{NR}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{N}-\text{CN})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ y $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$.

5 En una realización, en la Fórmula (IV.a), p es 2, 3 o 4 y cualquiera dos grupos R^3 unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo $-\text{C}(\text{O})-$.

10 En una realización, en la Fórmula (IV.a), p es 2, 3 o 4 y cualquiera dos grupos R^3 unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo espiroheterocicloalquilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, O, S, $\text{S}(\text{O})$ y $\text{S}(\text{O})_2$, o un grupo espiroheterocicloalqueno que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, O, S, $\text{S}(\text{O})$ y $\text{S}(\text{O})_2$.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es alquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es heteroalquilo.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es alqueno.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es heteroalqueno.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es alquino.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es heteroalquino.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es arilo.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es heteroarilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es cicloalquilo.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es cicloalqueno.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es heterocicloalquilo.

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es heterocicloalqueno.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es halógeno.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-\text{CN}$.

55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-\text{NO}_2$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-\text{OR}^{19}$.

60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{20}$.

65 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-NR^{23}SO_2R^{24}$.

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-NR^{23}C(OR)^{20}$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-NR^{23}C(OR)^{24}$.

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-SO_2NR^{25}R^{26}$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-C(O)R^{24}$.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-C(OR)^{20}$.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-SR^{19}$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-S(O)R^{19}$.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-SO_2R^{19}$.

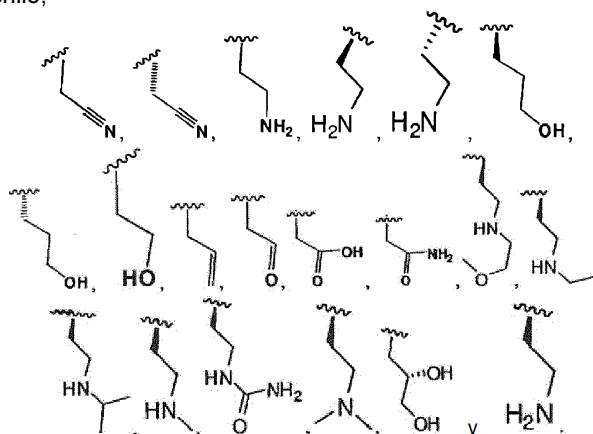
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-OC(O)R^{24}$.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-C(O)NR^{25}R^{26}$.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$.

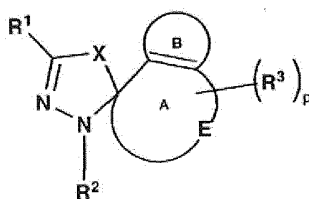
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 es $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo (lineal o ramificado), butilo (lineal o ramificado), pentilo (lineal o ramificado), fenilo,



45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.a), (IV.a.1), (IV.a.2), (IV.a.3), (IV.a.4), (IV.a.5) e (IV.a.6), cuando E es $-NR^6$, R^3 está ausente.

50 En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (IV.b) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



(IV.b.)

en la que X, R¹, R², R³, p, E, el anillo A y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

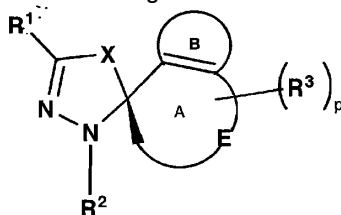
5 el anillo A (incluyendo E y la insaturación mostrada) es un anillo cicloalqueno o heterocicloalqueno de 6 miembros;

E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -ON(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-;

10 el anillo B es un anillo heteroaromático sustituido o no sustituido;

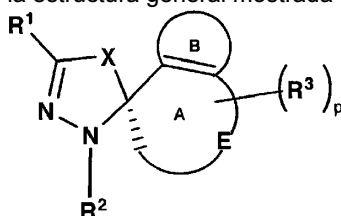
15 y p, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

En una realización, la Fórmula (IV.b) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.b.1):



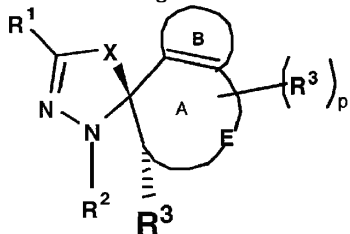
(IV.b.1).

20 En una realización, la Fórmula (IV.b) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.b.2):



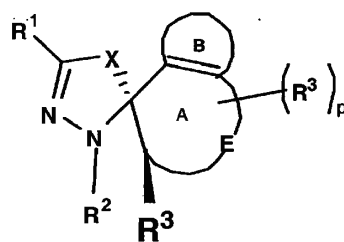
(IV.b.2).

25 En una realización, la Fórmula (IV.b) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.b.3):



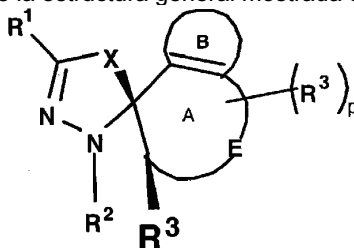
(IV.b.3), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

En una realización, la Fórmula (IV.b) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.b.4):



(IV.b.4), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

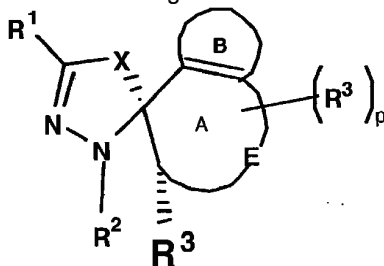
En una realización, la Fórmula (IV.b) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.b.5):



(IV.b.5), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

5

En una realización, la Fórmula (IV.b) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV.b.6):



(IV.b.6), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

10

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), X es S.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), X es S(O).

15

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), X es S(O)₂.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), el anillo A es un anillo cicloalqueno y E es -C(R⁴)(R⁵)-.

20

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-.

25

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴ y -C(S)R²⁴.

30

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -N(R⁶)-, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴ y -C(S)R²⁴.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es -O-.

35

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es -S-.

- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-S(O)-$.
- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-S(O)_2-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(R^6)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(C(Y)R^7)-$.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(C(Y)OR^8)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-C(O)-N(R^{11})-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(R^{11})-C(O)-$.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-S(O)_2-N(R^{11})-$.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(R^{11})-S(O)_2-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-C(O)-O-$.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-O-C(O)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-O-N(R^6)-$.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(R^6)-O-$.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(R^6)-N(R^{12})-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N=N-$.
- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-C(R^7)=N-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-C(O)-C(R^7)=N-$.
- 55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-C(O)-N=N-$.
- 60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-O-C(Y)-N(R^{11})-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(R^{11})-C(Y)-O-$.
- 65

- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$.
- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-C(Y)-N(R^{11})-O-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-O-N(R^{11})-C(Y)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), E es $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Y es (=O).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Y es (=S).
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Y es (=N(R¹³)).
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Y es (=N(CN)).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Y es (=N(OR¹⁴)).
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Y es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Y es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático sin sustituir.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N=CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.
- 60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.
- 65

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalqueno, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos en el anillo, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre N, S y O.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos en el anillo, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

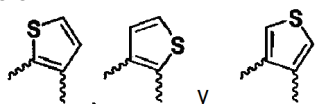
30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene 1 anillo heteroátomo seleccionado entre N, S y O.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1 anillo heteroátomo seleccionado entre N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene S como el heteroátomo del anillo, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene S como el heteroátomo del anillo.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), B se selecciona entre el grupo que consiste en



60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6),

R¹ es arilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es fenilo sin sustituir.

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es naftilo sin sustituir.

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es arilo sustituido.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es fenilo sustituido.

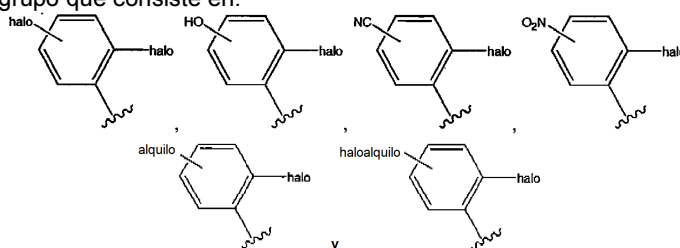
15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es naftilo sustituido.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

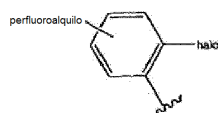
25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es:



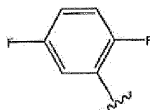
50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6),

R¹ es fenilo sustituido con un grupo flúor.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R¹ es:



5

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es -C(Z)R⁷.

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es -C(Z)NR⁹R¹⁰.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es -C(Z)OR⁸.

15

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Z es (=O).

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Z es (=S).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Z es (=N(R¹³)).

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Z es (=N(CN)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Z es (=N(OR¹⁴)).

30

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Z es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), Z es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

35

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es -C(Z)R⁷, y Z es (=O).

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es -C(O)H.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es -C(O)alquilo.

45

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es -C(O)CH₃.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁴, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

55

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OR¹⁹, -NR²¹R²² y cicloalquilo.

60

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo, en la que dicho alquilo está sustituido con alquilo y -OH.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$ y ciclopropilo.

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en $-NH_2$ y ciclopropilo.

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con $-OH$.

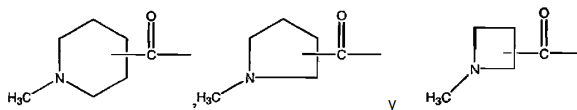
15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sustituido.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina sustituida, piperazina sustituida, morfolina sustituida, pirrolidina sustituida y azetidina sustituida.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 se selecciona entre:



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)NH_2$.

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferente, estando cada uno independientemente seleccionado entre alquilo.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 es heterocicloalquilo sin sustituir y R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

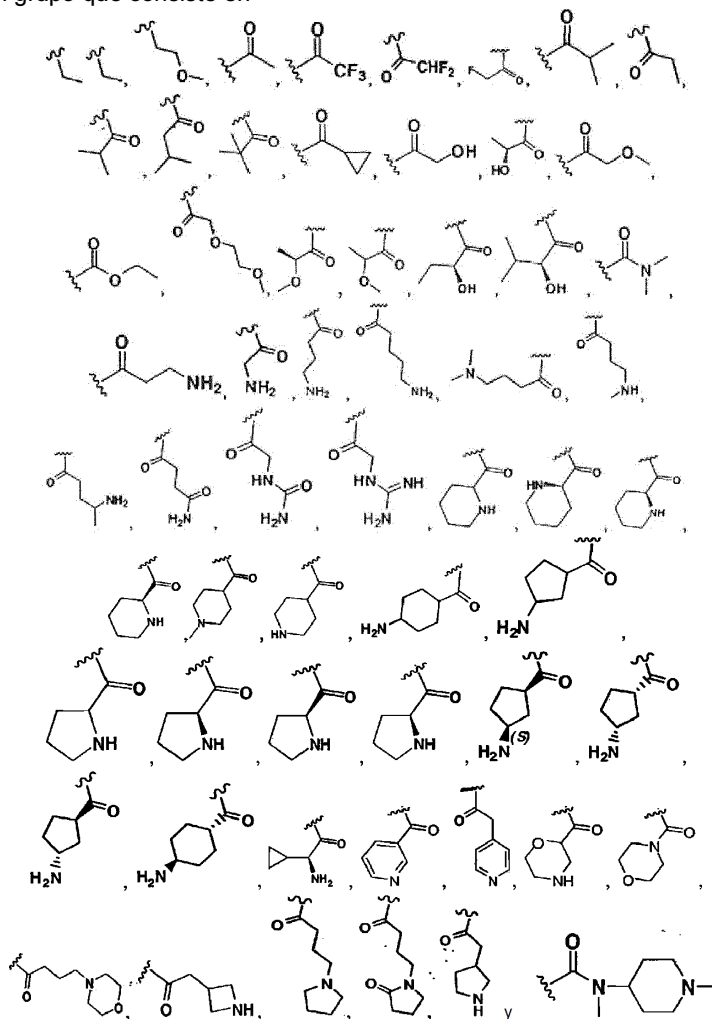
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 es heterocicloalquilo sustituido y R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 es heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo, y R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$ y $-C(O)NR^9R^{10}$.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6),

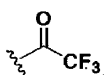
R² se selecciona entre el grupo que consiste en



5

10

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es



15

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es



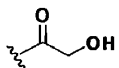
20

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es

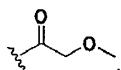


25

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es

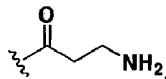


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R² es



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es

5

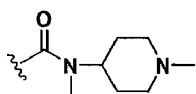


En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es

10



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R^2 es



15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), p es 0 y R^3 no está presente.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), p es 1.

20

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), p es 2.

25

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), p es 3.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), p es 4.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), p es ≥ 2 y al menos dos grupos R^3 están unidos al mismo átomo del anillo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), p es 1 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, heteroalqueniilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueniilo, halógeno, -CN, -NO₂, -, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

35

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), p es 2, 3 o 4 y cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, heteroalqueniilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueniilo, halógeno, -CN, -NO₂, -, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

40

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R^3 están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en los que cada R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, heteroalqueniilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueniilo, halógeno, -CN, -NO₂, -, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

50

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R^3 están unidos al mismo átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueniilo, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos

55

seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o un anillo heterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.

5 En una realización, en la Fórmula (IV.b), p es 1, 2, 3 o 4, y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-NR²⁶R²⁶, en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

10 En una realización, en la Fórmula (IV.b), p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno y heteroalqueno, en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

15 En una realización, en la Fórmula (IV.b), p es 2, 3 o 4, y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo -C(O)-.

20 En una realización, en la Fórmula (IV.b), p es ≥ 2 y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo espiroheterocicloalquilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂, o un grupo espiroheterocicloalqueno que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es alquilo.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es heteroalquilo.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es alqueno.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es heteroalqueno.

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es alquino.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es heteroalquino.

55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es arilo.

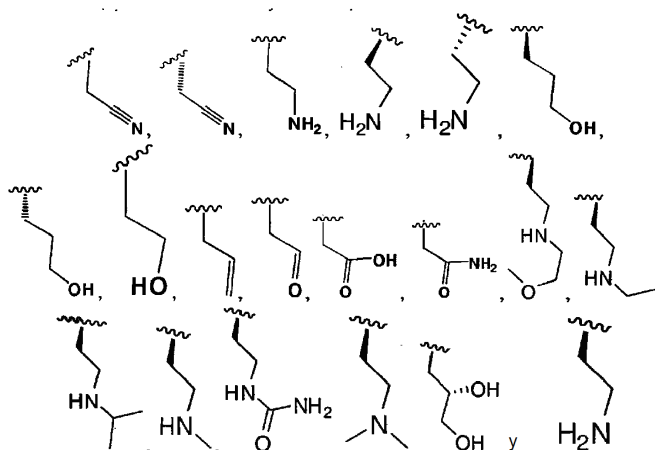
60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es heteroarilo.

65 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es cicloalquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es cicloalqueno.

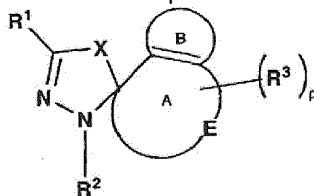
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es heterocicloalquilo.

- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es heterocicloalqueno.
- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es halógeno.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -CN.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -NO₂.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -OR¹⁹.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -OC(O)OR²⁰.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -NR²¹R²².
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -NR²³SO₂R²⁴.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -NR²³C(O)OR²⁰.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -NR²³C(O)R²⁴.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -SO₂NR²⁵R²⁶.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -C(O)R²⁴.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -C(O)OR²⁰.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -SR¹⁹.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -S(O)R¹⁹.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -SO₂R¹⁹.
- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es OC(O)R²⁴.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -C(O)NR²⁵R²⁶.
- 55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ es -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo (lineal o ramificado), butilo (lineal o ramificado), pentilo (lineal o ramificado), fenilo,



- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (IV.b), (IV.b.1), (IV.b.2), (IV.b.3), (IV.b.4), (IV.b.5) e (IV.b.6), cuando E es $-NR^6-$, R^3 está ausente.

En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (V.a) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



(V.a.)

- 10 en la que X, R^1 , R^2 , R^3 , p, E, el anillo A y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

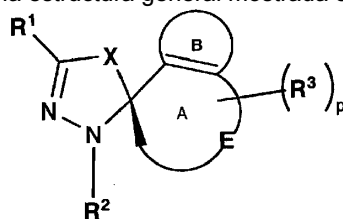
el anillo A (incluyendo E y la insaturación mostrada) es un anillo cicloalquenilo o heterocicloalquenilo de 7 a 8 miembros;

- 15 E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^4)(R^5)-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(V)N(R^9)(R^{10}))-$, $-C(O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-S(O)_2-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-S(O)_2-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-N(R^6)-$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^6)-N(R^{12})-$, $-N=N-$, $-C(R^7)=N-$, $-C(O)-C(R^7)=N-$, $-C(O)-N=N-$, $-O-C(Y)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(Y)-O-$, $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$, $-C(Y)-N(R^{11})-O-$, $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$, $-O-N(R^{11})-C(Y)-$ y $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$;
- 20

el anillo B es un anillo aromático sustituido o sin sustituir;

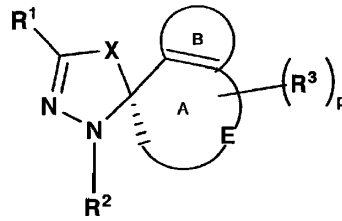
- 25 y p, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se definen en cada una de las realizaciones que se han descrito anteriormente en la Fórmula (I).

En una realización, la Fórmula (V.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (V.a.1):



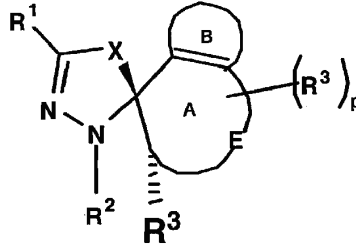
(V.a.1).

- 30 En una realización, la Fórmula (V.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (V.a.2):



(V.a.2).

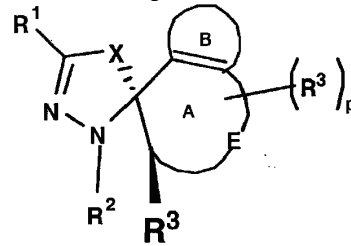
En una realización, la Fórmula (V.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (V.a.3):



(V.a.3), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

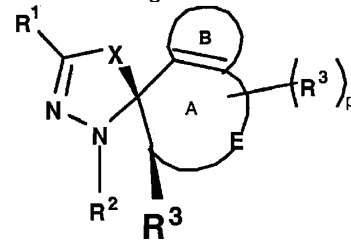
5

En una realización, la Fórmula (V.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (V.a.4):



(V.a.4), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

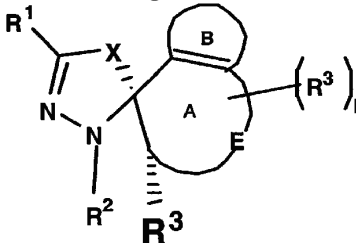
En una realización, la Fórmula (V.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (V.a.5):



(V.a.5), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

10

En una realización, la Fórmula (V.a) tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (V.a.6):



(V.a.6), en la que P es 0, 1, 2 o 3.

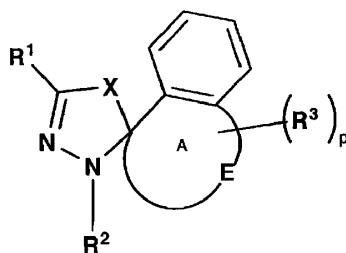
15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), X es S.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), X es S(O).

ES 2 565 983 T3

- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), X es $S(O)_2$.
- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), el anillo A es un anillo cicloalqueno y E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), el anillo A es un anillo heterocicloalqueno y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-O-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-S-$.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-S(O)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-S(O)_2-$.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(R^6)-$.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(C(Y)R^7)-$.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(C(Y)OR^8)-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-C(O)-N(R^{11})-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(R^{11})-C(O)-$.
- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-S(O)_2-N(R^{11})-$.
- 55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(R^{11})-S(O)_2-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-C(O)-O-$.
- 60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-O-C(O)-$.
- 65 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-O-N(R^6)-$.

- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(R^6)-O-$.
- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(R^6)-N(R^{12})-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N=N-$.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-C(R^7)=N-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-C(O)-C(R^7)=N-$.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-C(O)-N=N-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-O-C(Y)-N(R^{11})-$.
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(R^{11})-C(Y)-O-$.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-C(Y)-N(R^{11})-O-$.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-O-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), E es $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Y es $(=O)$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Y es $(=S)$.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Y es $(=N(R^{13}))$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Y es $(=N(CN))$.
- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Y es $(=N(OR^{14}))$.
- 55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Y es $(=N(R^{15})(R^{16}))$.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Y es $(=C(R^{17})(R^{18}))$.
- 60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), B es un anillo aromático sin sustituir.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), B es un anillo benzo sin sustituir, y la Fórmula (IV.a.) tiene la estructura general:
- 65



5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), B es un anillo aromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), B es un anillo benzo que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es arilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es fenilo sin sustituir.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es naftilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es arilo sustituido.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es fenilo sustituido.

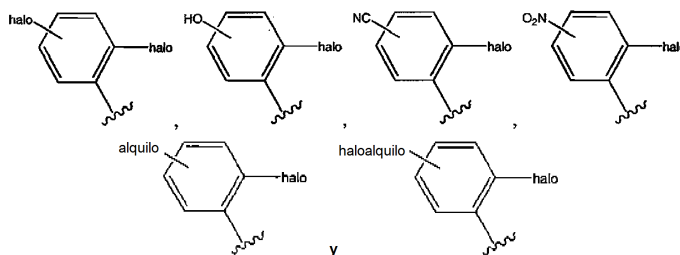
35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es naftilo sustituido.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

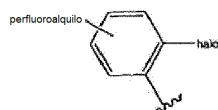
45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es:

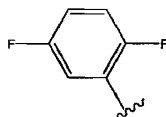


10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es fenilo sustituido con un grupo flúor.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R¹ es:



20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(Z)R⁷.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(Z)NR⁹R¹⁰.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(Z)OR⁸.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Z es (=O).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Z es (=S).

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Z es (=N(R¹³)).

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Z es (=N(CN)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Z es (=N(OR¹⁴)).

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Z es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), Z es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(Z)R⁷, y Z es (=O).

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)H.

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)alquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)CH₃.

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OR¹⁹, -NR²¹R²² y cicloalquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo, en la que dicho alquilo está sustituido con alquilo y -OH.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -NH₂ y ciclopropilo.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -NH₂ y ciclopropilo.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con -OH.

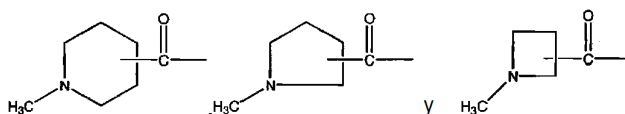
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sin sustituir.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido.

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina sustituida, piperazina sustituida, morfolina sustituida, pirrolidina sustituida y azetidina sustituida.

55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² se selecciona entre:



60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)NH₂.

ES 2 565 983 T3

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferente, estando cada uno independientemente seleccionado entre alquilo.

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sin sustituir y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en N y alquilo.

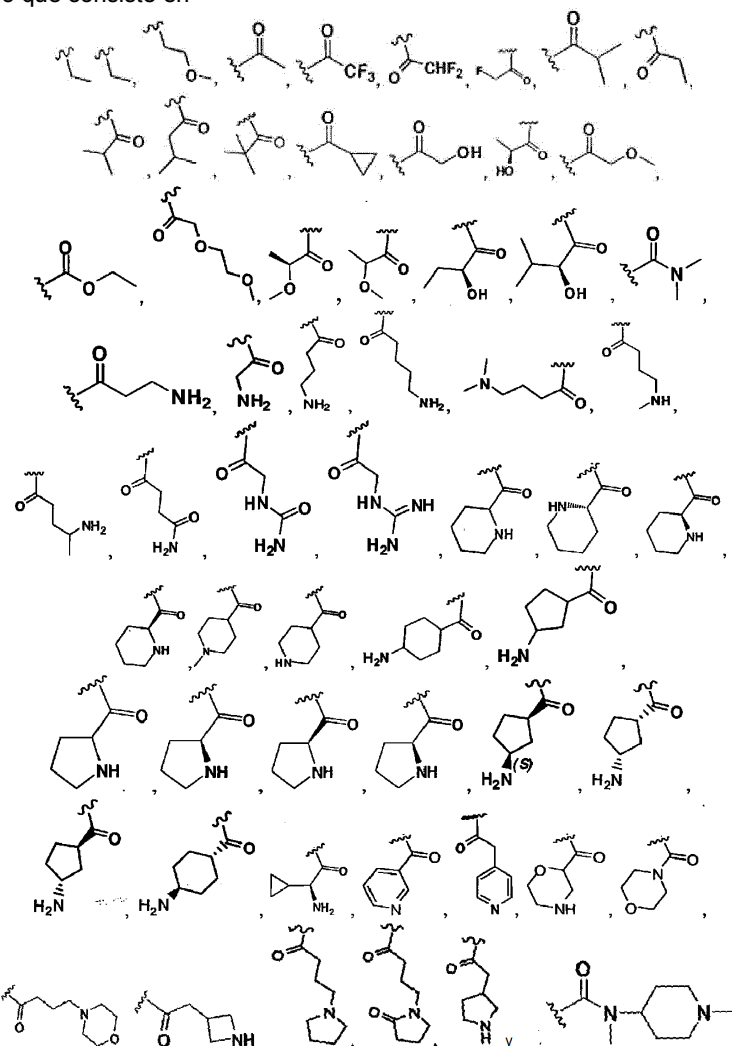
15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo, y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² se selecciona entre el grupo que consiste en:



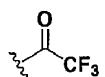
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² se selecciona entre el grupo que consiste en

25

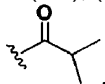


30

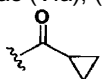
35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es



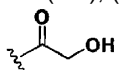
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es



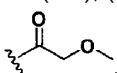
5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es



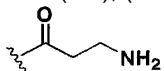
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es



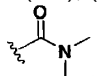
10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es



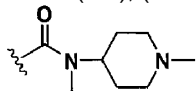
15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es



En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es



20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R² es



25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), p es 0 y R³ no está presente.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), p es 1.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), p es 2.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), p es 3.

35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), p es 4.

40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), p es ≥ 2 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo del anillo.

45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), p es 1 y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, heteroalquenoilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), p es 2, 3 o 4 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenoilo,

heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en los que cada R³, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en las que dos grupos R³, que pueden ser iguales o diferentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o un anillo heterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.

20 En una realización, en la Fórmula (V.a), p es 1, 2, 3 o 4, y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-NR²⁶R²⁶,
 25 en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

35 En una realización, en la Fórmula (V.a), p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno y heteroalqueno,
 en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

45 En una realización, en la Fórmula (V.a), p es 2, 3 o 4, y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo -C(O)-.

50 En una realización, en la Fórmula (V.a), p es 2, 3 o 4, y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo espiroheterocicloalquilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂, o un grupo espiroheterocicloalqueno que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es alquilo.

55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es heteroalquilo.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es alqueno.

60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es heteroalqueno.

65 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es alquino.

- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es heteroalquinilo.
- 5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es arilo.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es heteroarilo.
- 10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es cicloalquilo.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es cicloalquenilo.
- 15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es heterocicloalquilo.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es heterocicloalquenilo.
- 20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es halógeno.
- 25 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -CN.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -NO₂.
- 30 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -OR¹⁹.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -OC(O)OR²⁰.
- 35 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -NR²¹R²².
- 40 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -NR²³SO₂R²⁴.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -NR²³C(O)OR²⁰.
- 45 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -NR²³C(O)R²⁴.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -SO₂NR²⁵R²⁶.
- 50 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -C(O)R²⁴.
- 55 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -C(O)OR²⁰.
- En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -SR¹⁹.
- 60 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -S(O)R¹⁹.
- 65 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -SO₂R¹⁹.

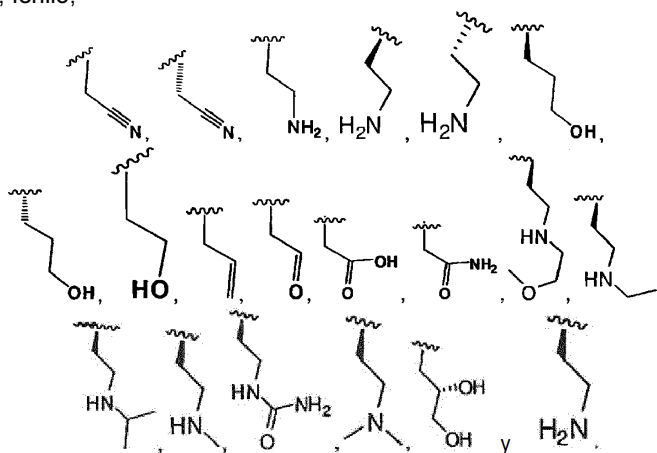
En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -OC(O)R²⁴.

5 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -C(O)NR²⁵R²⁶.

En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶.

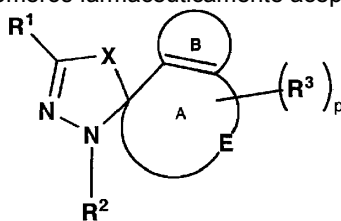
10 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ es -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

15 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo (lineal o ramificado), butilo (lineal o ramificado), pentilo (lineal o ramificado), fenilo,



20 En algunas realizaciones, en cada una de las Fórmulas (V.a), (V.a.1), (V.a.2), (V.a.3), (V.a.4), (V.a.5) y (V.a.6), cuando E es -NR⁶-, R³ está ausente.

En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (V.b) e incluyen sales, solvatos, ésteres, profármacos o isómeros farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto:



(V.b.)

25 en la que X, R¹, R², R³, p, E, el anillo A y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

el anillo A (incluyendo E y la insaturación mostrada) es un anillo cicloalquenilo o heterocicloalquenilo de 7-8 miembros;

30 E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -O-N(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-;

el anillo B es un anillo heteroaromático sustituido o no sustituido;

40 y p, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se han definido anteriormente en la Fórmula (I).

En una realización, en la Fórmula (V.b.), X es S.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), X es S(O).

En una realización, en la Fórmula (V.b.), X es $S(O)_2$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), el anillo A es un anillo cicloalqueno.

5 En una realización, en la Fórmula (V.b.), el anillo A es un anillo heterocicloalqueno.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-C(R^4)(R^5)-$.

10 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$, $-C(O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-S(O)_2-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-S(O)_2-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-N(R^6)-$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^6)-N(R^{12})-$, $-N=N-$, $-C(R^7)=N-$, $-C(O)-C(R^7)=N-$, $-C(O)-N=N-$, $-O-C(Y)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(Y)-O-$, $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$, $-C(Y)-N(R^{11})-O-$, $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$, $-O-N(R^{11})-C(Y)-$ y $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.

15 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.

20 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$, en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-O-$.

25 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-S-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-S(O)-$.

30 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-S(O)_2-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-C(R^4)(R^5)-$.

35 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(R^6)-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(C(Y)R^7)-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(C(Y)OR^8)-$.

40 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-C(O)-N(R^{11})-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(R^{11})-C(O)-$.

45 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-S(O)_2-N(R^{11})-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(R^{11})-S(O)_2-$.

50 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-C(O)-O-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-O-C(O)-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-O-N(R^6)-$.

55 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(R^6)-O-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(R^6)-N(R^{12})-$.

60 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N=N-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-C(R^7)=N-$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-C(O)-C(R^7)=N-$.

65 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-C(O)-N=N-$.

- En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-O-C(Y)-N(R^{11})-$.
- En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(R^{11})-C(Y)-O-$.
- 5 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$.
- En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-C(Y)-N(R^{11})-O-$.
- 10 En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$.
- En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-O-N(R^{11})-C(Y)-$.
- En una realización, en la Fórmula (V.b.), E es $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 15 En una realización, en la Fórmula (V.b.), Y es $(=O)$.
- En una realización, en la Fórmula (V.b.), Y es $(=S)$.
- En una realización, en la Fórmula (V.b.), Y es $(=N(R^{13}))$.
- 20 En una realización, en la Fórmula (V.b.), Y es $(=N(CN))$.
- En una realización, en la Fórmula (V.b.), Y es $(=N(OR^{14}))$.
- 25 En una realización, en la Fórmula (V.b.), Y es $(=N(R^{15})(R^{16}))$.
- En una realización, en la Fórmula (V.b.), Y es $(=C(R^{17})(R^{18}))$.
- En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir.
- 30 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂.
- 35 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 40 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 45 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.
- 50 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 55 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 60 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 65

En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos en el anillo, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre N, S y O.

5 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos en el anillo, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

10 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O.

15 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

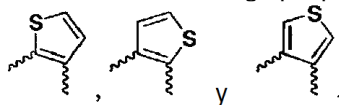
25 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene 1 anillo heteroátomo seleccionado entre N, S y O.

30 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1 anillo heteroátomo seleccionado entre N, S y O, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

35 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene S como el heteroátomo del anillo, cuyo anillo heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -OR¹⁹, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴ y -C(O)NR²⁵R²⁶.

40 En una realización, en la Fórmula (V.b.), B es un anillo heteroaromático sin sustituir de 5 miembros que tiene S como el heteroátomo del anillo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), B se selecciona entre el grupo que consiste en



45 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R¹ es arilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R¹ es fenilo sin sustituir.

50 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R¹ es naftilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R¹ es arilo sustituido.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R¹ es fenilo sustituido.

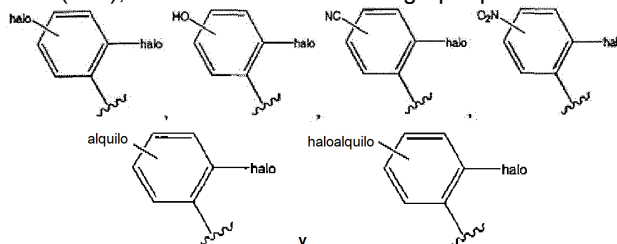
55 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R¹ es naftilo sustituido.

60 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R¹ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

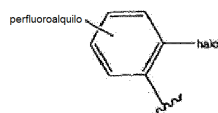
5 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

10 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^1 es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN y haloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



15 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^1 es:

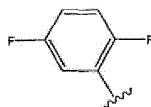


20 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^1 es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^1 es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^1 es fenilo sustituido con un grupo flúor.

25 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^1 es:



En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(Z)R^7$.

30 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(Z)NR^9R^{10}$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(Z)OR^8$.

35 En una realización, en la Fórmula (V.b.), Z es (=O).

En una realización, en la Fórmula (V.b.), Z es (=S).

En una realización, en la Fórmula (V.b.), Z es (=N(R^{13})).

40 En una realización, en la Fórmula (V.b.), Z es (=N(CN)).

En una realización, en la Fórmula (V.b.), Z es (=N(OR^{14})).

45 En una realización, en la Fórmula (V.b.), Z es (=N(R^{15})(R^{16})).

En una realización, en la Fórmula (V.b.), Z es (=C(R^{17})(R^{18})).

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(Z)R^7$, y Z es (=O).

50 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)H$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)$ alquilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)CH_3$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OR^{19}$, $-NR^{21}R^{22}$ y cicloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo, en la que dicho alquilo está sustituido con alquilo y $-OH$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$ y ciclopropilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con uno a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en $-NH_2$ y ciclopropilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es alquilo sustituido con $-OH$.

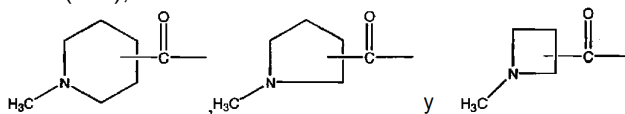
En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sustituido.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)R^7$, en la que dicho R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina sustituida, piperazina sustituida, morfolina sustituida, pirrolidina sustituida y azetidina sustituida.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 se selecciona entre:



En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)NH_2$.

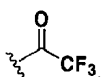
En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferente, estando cada uno independientemente seleccionado entre alquilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 es heterocicloalquilo sin sustituir y R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 es heterocicloalquilo sustituido y R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

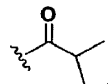
En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es $-C(O)NR^9R^{10}$, en la que R^9 es heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo, y R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^2 es

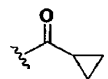


En una realización, en la Fórmula (V.b.), R² es

5

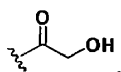


En una realización, en la Fórmula (V.b.), R² es

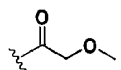


En una realización, en la Fórmula (V.b.), R² es

10

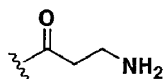


En una realización, en la Fórmula (V.b.), R² es

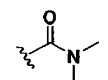


15

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R² es

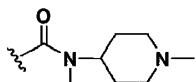


En una realización, en la Fórmula (V.b.), R² es



20

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R² es



En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es 0 y R³ no está presente.

25

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es 1.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es 2.

30

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es 3.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es 4.

35

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es ≥ 2 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo del anillo.

40

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es 1 y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halógeno, -CN, -NO₂, , -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

45

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es 2, 3 o 4 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halógeno, -CN, -NO₂, , -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en los que cada R³, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona independientemente entre

el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

5 En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en las que dos grupos R³, que pueden ser iguales o diferentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o un anillo heterocicloalqueno que
10 contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es > 0 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴,
15 -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-NR²⁶R²⁶, en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²²,
20 -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es 1 y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno y heteroalqueno,
25 en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²²,
30 -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es ≥ 2 y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo -C(O)-.
35

En una realización, en la Fórmula (V.b.), p es ≥ 2 y cualquiera dos grupos R³ unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo espiroheterocicloalquilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂, o un grupo espiroheterocicloalqueno que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, O, S, S(O) y S(O)₂.
40

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es alquilo.

45 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es heteroalquilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es alqueno.

50 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es heteroalqueno.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es alquino.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es heteroalquino.

55 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es arilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es heteroarilo.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es cicloalquilo.

60 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es cicloalqueno.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es heterocicloalquilo.

65 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R³ es heterocicloalqueno.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es halógeno.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -CN.

5 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -NO₂.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -OR¹⁹.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -OC(O)OR²⁰.

10 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -NR²¹R²².

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -NR²³SO₂R²⁴.

15 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -NR²³C(O)OR²⁰.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -NR²³C(O)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -SO₂NR²⁵R²⁶.

20 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -C(O)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -C(O)OR²⁰.

25 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -SR¹⁹.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -S(O)R¹⁹.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -SO₂R¹⁹.

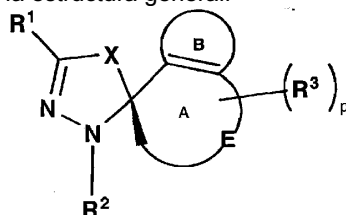
30 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -OC(O)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -C(O)NR²⁵R²⁶.

35 En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶.

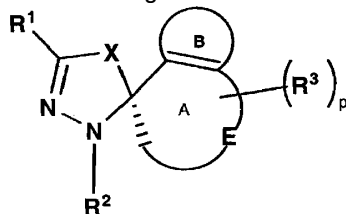
En una realización, en la Fórmula (V.b.), R^3 es -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, la Fórmula (V.b) tiene la estructura general:

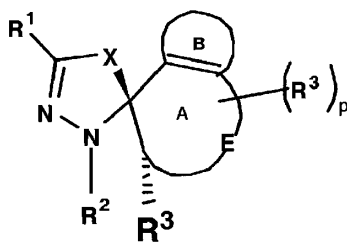


40

En una realización, la Fórmula (V.b) tiene la estructura general:

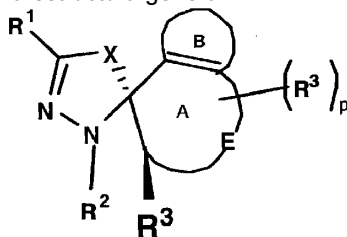


45 En una realización, la Fórmula (V.b) tiene la estructura general:



en la que P es 0, 1, 2 o 3.

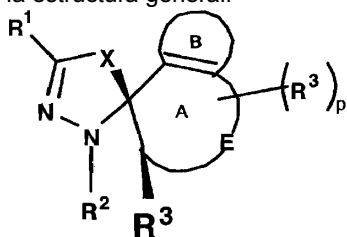
En una realización, la Fórmula (V.b) tiene la estructura general:



5

en la que P es 0, 1, 2 o 3.

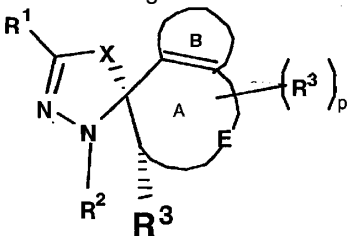
En una realización, la Fórmula (V.b) tiene la estructura general:



10

en la que P es 0, 1, 2 o 3.

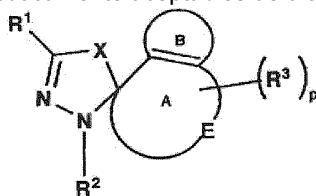
En una realización, la Fórmula (V.b) tiene la estructura general:



15

en la que P es 0, 1, 2 o 3.

En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Fórmula (VI) e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos:



(VI)

20

en la que X, R¹, R², R³, p, E, el anillo A y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:

el anillo A (incluyendo E y la insaturación mostrada) es un anillo cicloalquenilo o heterocicloalquenilo de 4-8 miembros;

25

E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -C-N(R¹¹)-C(Y)- y -

$N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$;

el anillo B es un anillo alicíclico sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico parcialmente insaturado,

5 y p. X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Y, y los sustituyentes opcionales en el anillo B son como se han definido anteriormente en la Fórmula (I).

10 En una realización, en la Fórmula (VI), X es S.

En una realización, en la Fórmula (VI), X es S(O).

En una realización, en la Fórmula (VI), X es S(O)₂.

15 En una realización, en la Fórmula (VI), el anillo A es un anillo cicloalqueno.

En una realización, en la Fórmula (VI), el anillo A es un anillo heterocicloalqueno.

20 En una realización, en la Fórmula (VI), el anillo A es un anillo de 4 miembros.

20 En una realización, en la Fórmula (VI), el anillo A es un anillo de 5 miembros.

En una realización, en la Fórmula (VI), el anillo A es un anillo de 6 miembros.

25 En una realización, en la Fórmula (VI), el anillo A es un anillo de 7 miembros.

En una realización, en la Fórmula (VI), el anillo A es un anillo de 8 miembros.

30 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-C(R^4)(R^5)-$.

30 En una realización, en la Fórmula (VI), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$, $-C(O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-S(O)_2-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-S(O)_2-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-N(R^6)-$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^6)-N(R^{12})-$, $-N=N-$, $-C(R^7)=N-$, $-C(O)-C(R^7)=N-$, $-C(O)-N=N-$, $-O-C(Y)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(Y)-O-$, $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$, $-C(Y)-N(R^{11})-O-$, $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$, $-O-N(R^{11})-C(Y)-$ y $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.

35 En una realización, en la Fórmula (VI), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$.

40 En una realización, en la Fórmula (VI), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.

En una realización, en la Fórmula (VI), E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$, en la que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$ y $-C(S)R^{24}$.

45 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-O-$.

En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-S-$.

50 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-S(O)-$.

En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-S(O)_2-$.

55 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-C(R^4)(R^5)-$.

En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(R^6)-$.

En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(C(Y)R^7)-$.

60 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(C(Y)OR^8)-$.

En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.

En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-C(O)-N(R^{11})-$.

65 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(R^{11})-C(O)-$.

- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-S(O)_2-N(R^{11})-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(R^{11})-S(O)_2-$.
- 5 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-C(O)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-O-C(O)-$.
- 10 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-O-N(R^6)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(R^6)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(R^6)-N(R^{12})-$.
- 15 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-C(R^7)=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-C(O)-C(R^7)=N-$.
- 20 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-C(O)-N=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-O-C(Y)-N(R^{11})-$.
- 25 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(R^{11})-C(Y)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-C(Y)-N(R^{11})-O-$.
- 30 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-O-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 35 En una realización, en la Fórmula (VI), E es $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), Y es $(=O)$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), Y es $(=S)$.
- 40 En una realización, en la Fórmula (VI), Y es $(=N(R^{13}))$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), Y es $(=N(CN))$.
- 45 En una realización, en la Fórmula (VI), Y es $(=N(OR^{14}))$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), Y es $(=N(R^{15})(R^{16}))$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), Y es $(=C(R^{17})(R^{18}))$.
- 50 En una realización, en la Fórmula (VI), el anillo A es un anillo de 4 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^4)(R^5)-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.
- 55 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 4 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH(R^4)-$, $-C(R^4)(R^5)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^4)(R^5)-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$, $-C(O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-S(O)_2-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-S(O)_2-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-N(R^6)-$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^6)-N(R^{12})-$, $-N=N-$ y $-C(R^7)=N-$.
- 60 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-S-$.
- 65 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-S(O)-$.

- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-S(O)_2-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- 5 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-N(R^6)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-N(C(Y)R^7)-$.
- 10 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-N(C(Y)OR^8)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-C(O)-N(R^{11})-$.
- 15 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-N(R^{11})-C(O)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-S(O)_2-N(R^{11})-$.
- 20 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-N(R^{11})-S(O)_2-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-C(O)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-O-C(O)-$.
- 25 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-O-N(R^6)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-N(R^6)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-N(R^6)-N(R^{12})-$.
- 30 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-N=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 5 miembros y E es $-C(R^7)=N-$.
- 35 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^4)(R^5)-$, $-N(R^6)-$, $-N(C(Y)R^7)-$, $-N(C(Y)OR^8)-$, $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$, $-C(O)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-S(O)_2-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-S(O)_2-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-N(R^6)-$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^6)-N(R^{12})-$, $-N=N-$, $-C(R^7)=N-$, $-C(O)-C(R^7)=N-$, $-C(O)-N=N-$, $-O-C(Y)-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})-C(Y)-O-$, $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$, $-C(Y)-N(R^{11})-O-$, $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$, $-ON(R^{11})-C(Y)-$ y $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- 40 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-S-$.
- 45 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-S(O)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-S(O)_2-$.
- 50 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-C(R^4)(R^5)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-N(R^6)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-N(C(Y)R^7)-$.
- 55 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-N(C(Y)OR^8)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-N(C(Y)N(R^9)(R^{10}))-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-C(O)-N(R^{11})-$.
- 60 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-N(R^{11})-C(O)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-S(O)_2-N(R^{11})-$.
- 65 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es $-N(R^{11})-S(O)_2-$.

- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -C(O)-O-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -O-C(O)-.
- 5 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -O-N(R⁶)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R⁶)-O-.
- 10 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R⁶)-N(R¹²)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -N=N-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -C(R⁷)=N-.
- 15 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -C(O)-C(R⁷)=N-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -C(O)-N=N-.
- 20 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -O-C(Y)-N(R¹¹)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R¹¹)-C(Y)-O-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-.
- 25 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -C(Y)-N(R¹¹)-O-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -ON(R¹¹)-C(Y)-.
- 30 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 6 miembros y E es -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -C-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -ON(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-.
- 35 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -O-.
- 40 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -S-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -S(O)-.
- 45 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -S(O)₂-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(R⁴)(R⁵)-.
- 50 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R⁶)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(C(Y)R⁷)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(C(Y)OR⁸)-.
- 55 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(O)-N(R¹¹)-.
- 60 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R¹¹)-C(O)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -S(O)₂-N(R¹¹)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R¹¹)-S(O)₂-.
- 65 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(O)-O-.

- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -O-C(O)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -O-N(R⁶)-.
- 5 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R⁶)-O-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R⁶)-N(R¹²)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N=N-.
- 10 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(R⁷)=N-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(O)-C(R⁷)=N-.
- 15 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(O)-N=N-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -O-C(Y)-N(R¹¹)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R¹¹)-C(Y)-O-.
- 20 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(Y)-N(R¹¹)-O-.
- 25 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -ON(R¹¹)-C(Y)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 7 miembros y E es -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-.
- 30 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-, -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹(R¹⁰))-), -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -O-N(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-.
- 35 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -O-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -S-.
- 40 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -S(O)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -S(O)₂-.
- 45 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -C(R⁴)(5)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -N(R⁶)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -N(C(Y)R⁷)-.
- 50 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -N(C(Y)OR⁸)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -N(C(Y)N(R⁹(R¹⁰))-).
- 55 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -C(O)-N(R¹¹)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -N(R¹¹)-C(O)-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -S(O)₂-N(R¹¹)-.
- 60 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -N(R¹¹)-S(O)₂-.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -C(O)-O-.
- 65 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es -O-C(O)-.

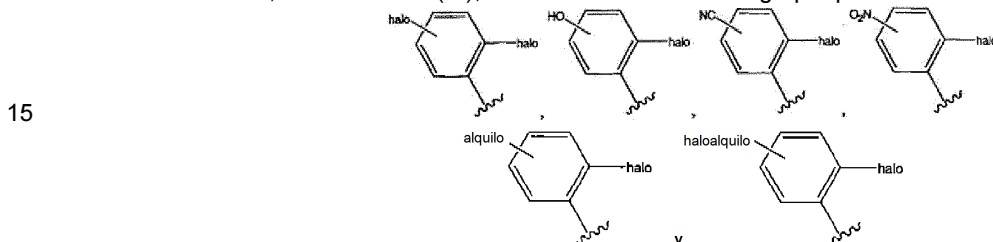
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-O-N(R^6)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^6)-O-$.
- 5 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^6)-N(R^{12})-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(R^7)=N-$.
- 10 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(O)-C(R^7)=N-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(O)-N=N-$.
- 15 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-O-C(Y)-N(R^{11})-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^{11})-C(Y)-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^{11})-C(Y)-N(R^{12})-$.
- 20 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(Y)-N(R^{11})-O-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-C(Y)-N(R^{11})-N(R^{12})-$.
- 25 En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-O-N(R^{11})-C(Y)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), A es un anillo de 8 miembros y E es $-N(R^{12})-N(R^{11})-C(Y)-$.
- En una realización, en la Fórmula (VI), B es un anillo alicíclico parcialmente insaturado, cuyo anillo está sin sustituir.
- 30 En una realización, en la Fórmula (VI), B es un anillo alicíclico parcialmente insaturado que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.
- 35 En una realización, en la Fórmula (VI), B es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado, cuyo anillo está sin sustituir.
- 40 En una realización, en la Fórmula (VI), B es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.
- 45 En una realización, en la Fórmula (VI), R^1 es arilo sin sustituir.
- En una realización, en la Fórmula (VI), R^1 es fenilo sin sustituir.
- En una realización, en la Fórmula (VI), R^1 es naftilo sin sustituir.
- 55 En una realización, en la Fórmula (VI), R^1 es arilo sustituido.
- En una realización, en la Fórmula (VI), R^1 es fenilo sustituido.
- 60 En una realización, en la Fórmula (VI), R^1 es naftilo sustituido.
- En una realización, en la Fórmula (VI), R^1 es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.
- 65

S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

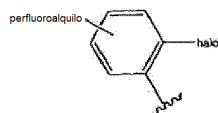
5 En una realización, en la Fórmula (VI), R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinoilo, haloalquinoilo, arilo, heteroarilo, arilalquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

10 En una realización, en la Fórmula (VI), R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, y -NR²¹R²² y haloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (VI), R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



En una realización, en la Fórmula (VI), R¹ es:

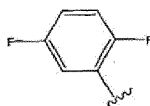


En una realización, en la Fórmula (VI), R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos flúor.

En una realización, en la Fórmula (VI), R¹ es fenilo sustituido con dos grupos flúor.

25 En una realización, en la Fórmula (VI), R¹ es fenilo sustituido con un grupo flúor.

En una realización, en la Fórmula (VI), R¹ es:



30 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(Z)R⁷.

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(Z)NR⁹R¹⁰.

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(Z)OR⁸.

35 En una realización, en la Fórmula (VI), Z es (=O).

En una realización, en la Fórmula (VI), Z es (=S).

40 En una realización, en la Fórmula (VI), Z es (=N(R¹³)).

En una realización, en la Fórmula (VI), Z es (=N(CN)).

En una realización, en la Fórmula (VI), Z es (=N(OR¹⁴)).

45 En una realización, en la Fórmula (VI), Z es (=N(R¹⁵)(R¹⁶)).

En una realización, en la Fórmula (VI), Z es (=C(R¹⁷)(R¹⁸)).

50 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(Z)R⁷, y Z es (=O).

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)H.

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)alquilo.

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)CH₃.

- 5 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinoilo, haloalquinoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

15 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OR¹⁹, -NR²¹R²² y cicloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo, en la que dicho alquilo está sustituido con alquilo y -OH.

20 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -NH₂ y ciclopropilo.

25 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con uno a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -NH₂ y ciclopropilo.

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es alquilo sustituido con -OH.

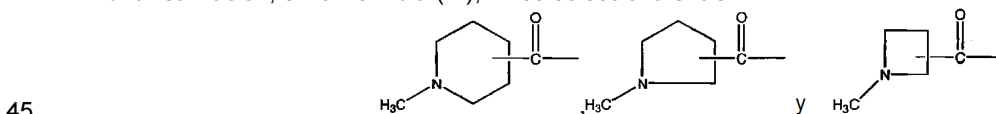
30 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sin sustituir.

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido.

35 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinoilo, haloalquinoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

40 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)R⁷, en la que dicho R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina sustituida, piperazina sustituida, morfolina sustituida, pirrolidina sustituida y azetidina sustituida.

En una realización, en la Fórmula (VI); R² se selecciona entre:



En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰.

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)NH₂.

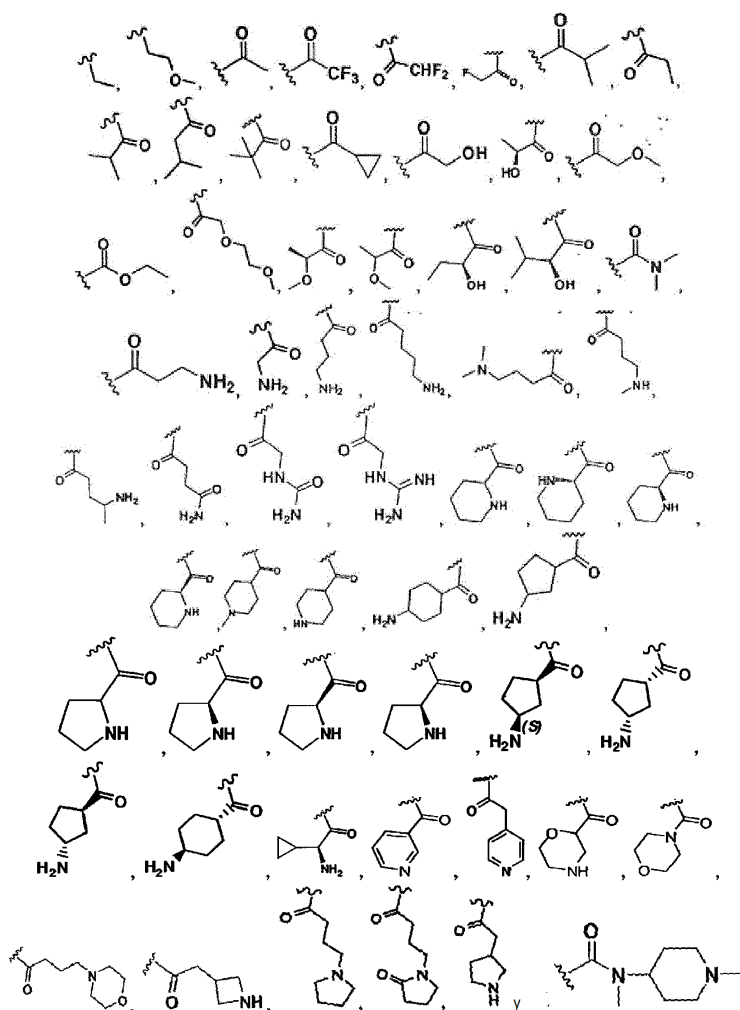
50 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferente, estando cada uno independientemente seleccionado entre alquilo.

55 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sin sustituir y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

60 En una realización, en la Fórmula (VI), R² se selecciona entre el grupo que consiste en: -C(O)R⁷, -C(O)OR⁸ y -C(O)NR⁹R¹⁰.

En una realización, en la Fórmula (VI), R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

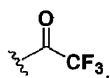


5

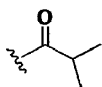
10

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es -C(O)NR⁹R¹⁰, en la que R⁹ es heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre alquilo, y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo.

15 En una realización, en la Fórmula (VI), R² es

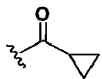


En una realización, en la Fórmula (VI), R² es

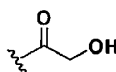


20

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es

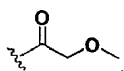


En una realización, en la Fórmula (VI), R² es



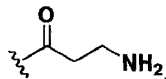
25

En una realización, en la Fórmula (VI), R² es



En una realización, en la Fórmula (VI), R² es

5

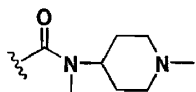


En una realización, en la Fórmula (VI), R² es



En una realización, en la Fórmula (VI), R² es

10



En una realización, en la Fórmula (VI), p es 0 y R³ no está presente.

En una realización, en la Fórmula (VI), p es 1.

15

En una realización, en la Fórmula (VI), p es 2.

En una realización, en la Fórmula (VI), p es 3.

20

En una realización, en la Fórmula (VI), p es 4.

En una realización, en la Fórmula (VI), p es ≥ 2 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo del anillo.

25

En una realización, en la Fórmula (VI), p es 1 y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halógeno, -CN, -NO₂, , -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

30

En una realización, en la Fórmula (VI), p es 2, 3 o 4 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halógeno, -CN, -NO₂, , -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

35

En una realización, en la Fórmula (VI), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en los que cada R³, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halógeno, -CN, -NO₂, , -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

40

En una realización, en la Fórmula (VI), p es 2, 3 o 4 y al menos dos grupos R³ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en las que dos grupos R³, que pueden ser iguales o diferentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalquenilo, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o un anillo heterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.

45

50

En una realización, en la Fórmula (VI), p es > 0 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-NR²⁵R²⁶,

55

en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquenilo, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²²,

$-\text{NR}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{N}-\text{CN})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ y $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$.

5 En una realización, en la Fórmula (VI), p es 1 y R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno y heteroalqueno,

10 en la que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno, está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{N}-\text{CN})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ y $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$.

15 En una realización, en la Fórmula (VI), p es 2, 3 o 4, y cualquiera dos grupos R^3 unidos al mismo átomo A del anillo se toman juntos para formar un grupo $-\text{C}(\text{O})-$.

20 En una realización, en la Fórmula (IV), p es 2, 3 o 4, y cualquiera dos grupos R^3 unidos al mismo átomo A del anillo se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espirocicloalquilo, un anillo espirocicloalqueno, un anillo espiroheterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{O}-$, o un anillo espiroheterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{O}-$.

25 En una realización, en la Fórmula (IV), p es >0 y R^2 y R^3 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{O}-$, o un anillo heterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{O}-$.

30 En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es alquilo.

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es heteroalquilo.

35 En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es alqueno.

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es heteroalqueno.

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es alquino.

40 En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es heteroalquino.

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es arilo.

45 En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es heteroarilo.

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es cicloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es cicloalqueno.

50 En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es heterocicloalquilo.

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es heterocicloalqueno.

55 En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es halógeno.

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es $-\text{CN}$.

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es $-\text{NO}_2$.

60 En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es $-\text{OR}^{19}$.

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{20}$.

65 En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$,

En una realización, en la Fórmula (VI), R^3 es $-\text{NR}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}$.

En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -NR²³C(O)OR²⁰.

En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -NR²³C(O)R²⁴.

5 En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -SO₂NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -C(O)R²⁴.

10 En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -C(S)R²⁴.

En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -C(O)OR²⁰.

En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -SR¹⁹.

15 En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -S(O)R¹⁹.

En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -SO₂R¹⁹,

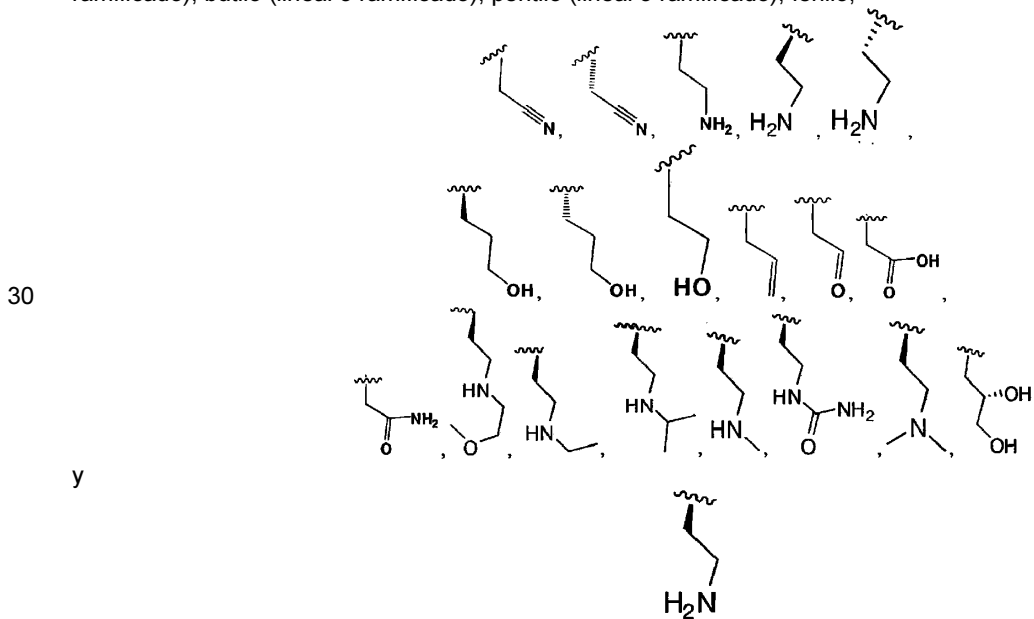
En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -OC(O)R²⁴.

20 En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -C(O)NR²⁵R²⁶,

En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶.

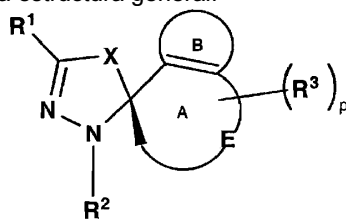
25 En una realización, en la Fórmula (VI), R³ es -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

En una realización, en la Fórmula (VI), R³ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo (lineal o ramificado), butilo (lineal o ramificado), pentilo (lineal o ramificado), fenilo,

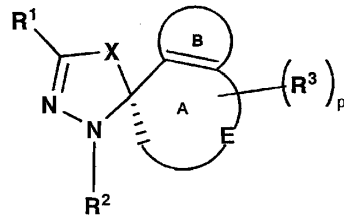


35 En una realización, en la Fórmula (IV), cuando E es -NR⁶-, R³ está ausente.

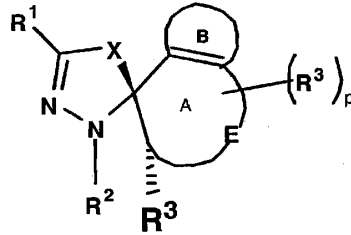
En una realización, la Fórmula (VI) tiene la estructura general:



40 En una realización, la Fórmula (VI) tiene la estructura general:

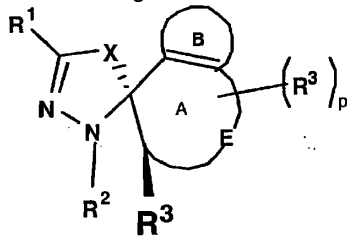


En una realización, la Fórmula (VI) tiene la estructura general:



5 en la que P es 0, 1, 2 o 3.

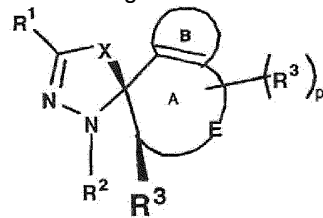
En una realización, la Fórmula (VI) tiene la estructura general:



en la que P es 0, 1, 2 o 3.

10

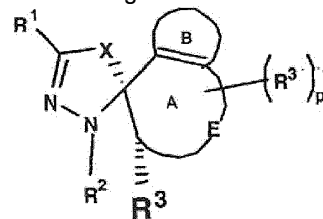
En una realización, la Fórmula (VI) tiene la estructura general:



en la que P es 0, 1, 2 o 3.

15

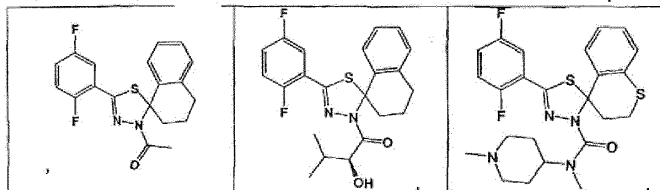
En una realización, la Fórmula (VI) tiene la estructura general:

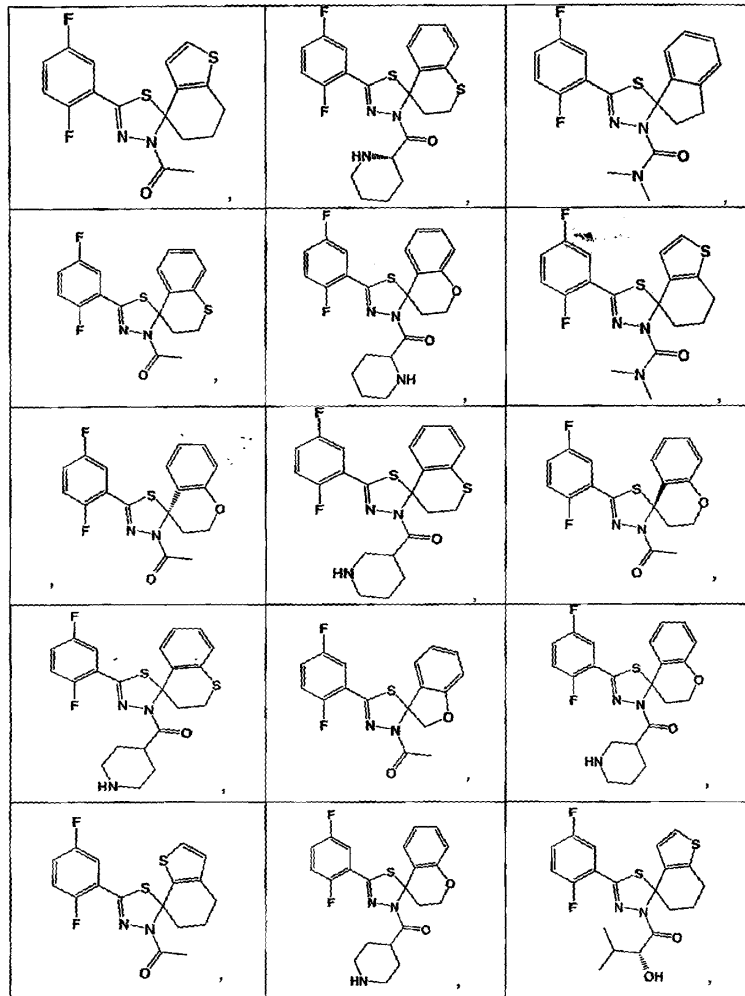


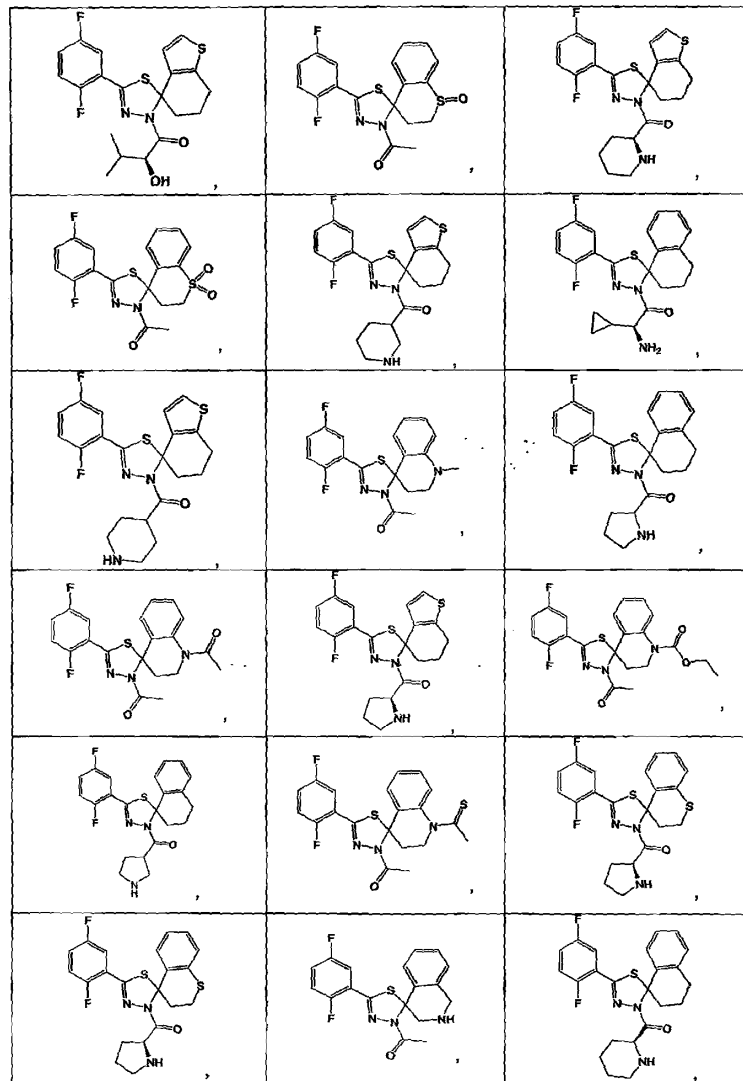
en la que P es 0, 1, 2 o 3.

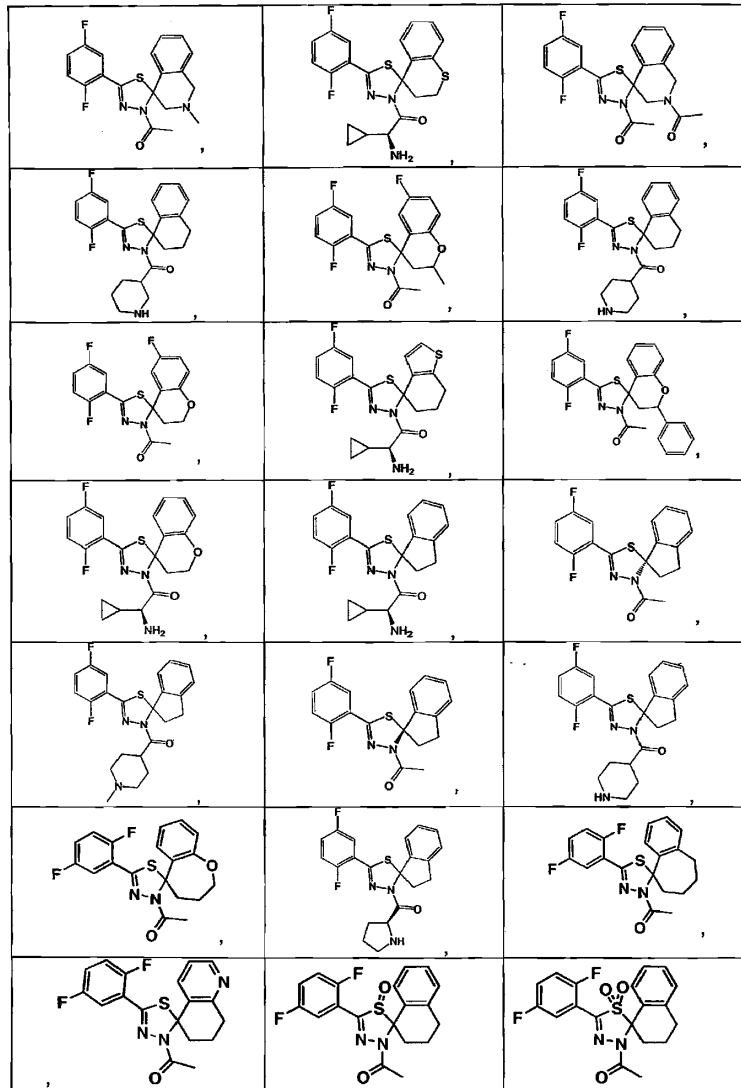
20

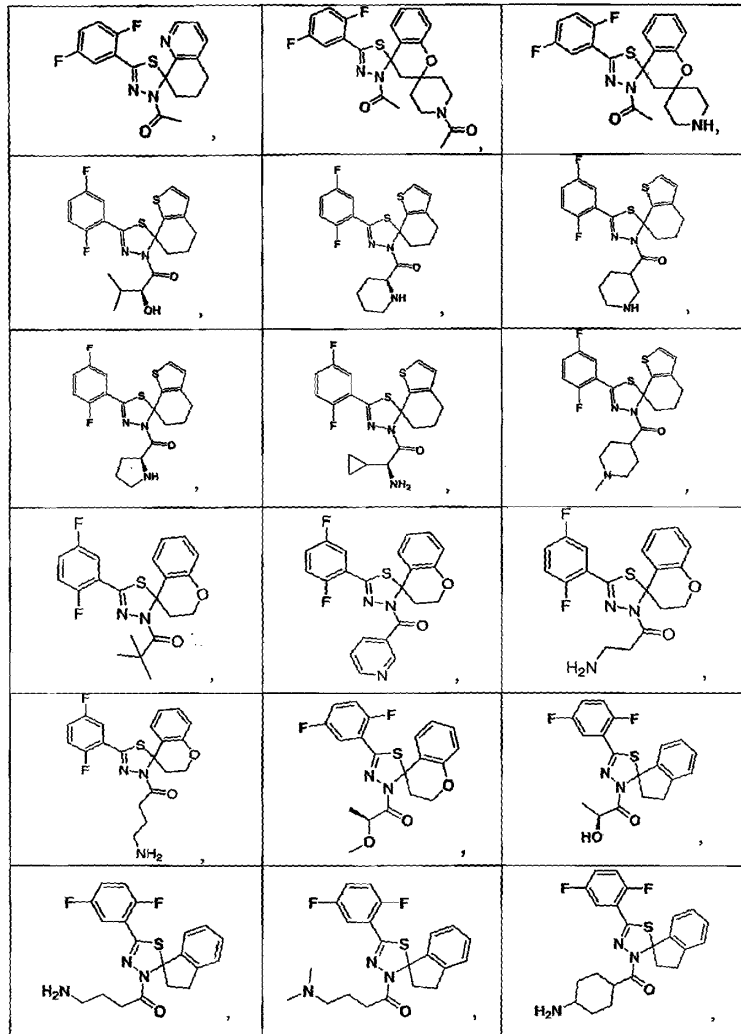
En una realización, los compuestos de la invención tienen una estructura mostrada en la Tabla que se indica a continuación, e incluyen sales, solvatos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

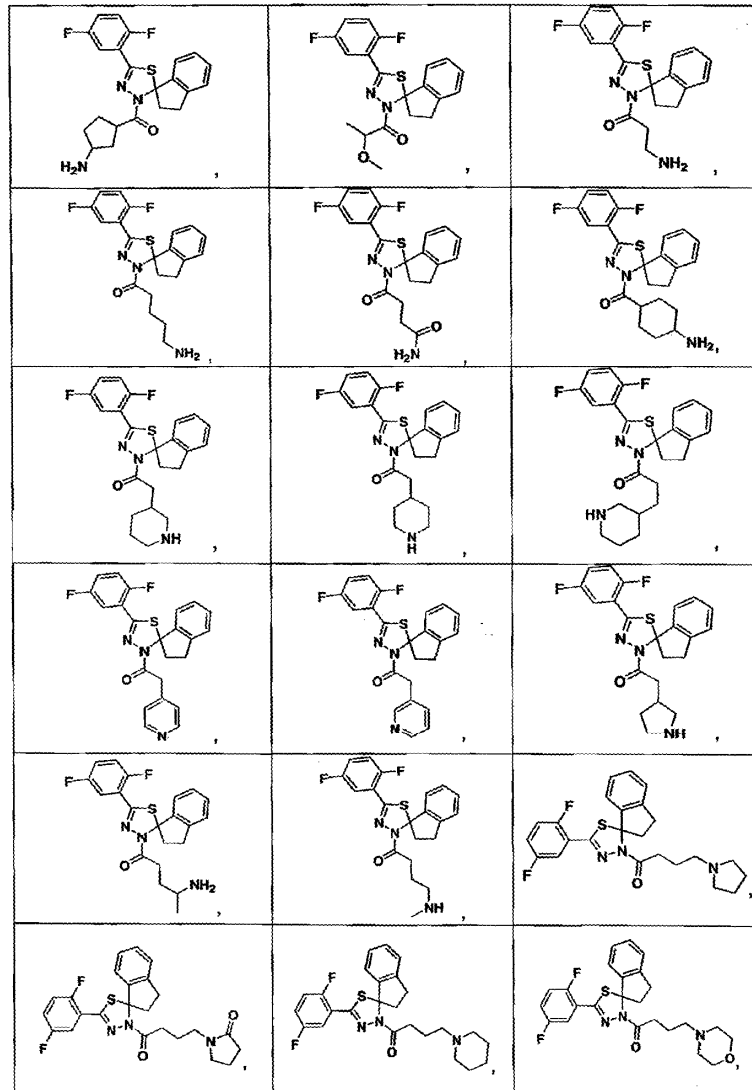


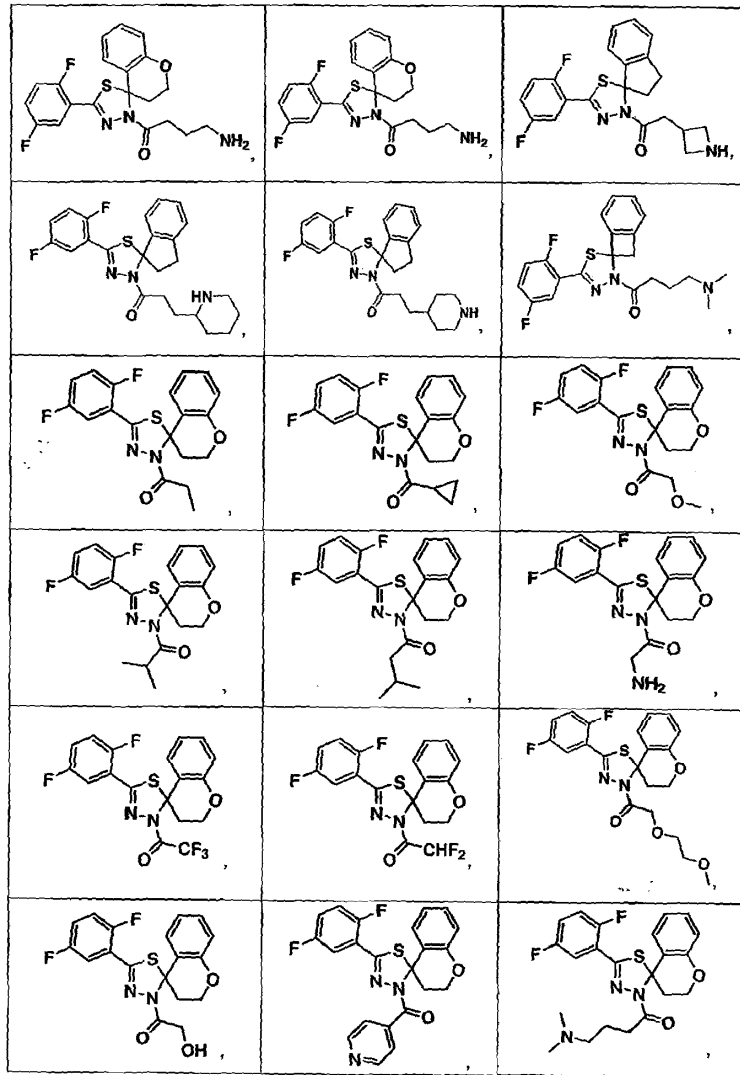


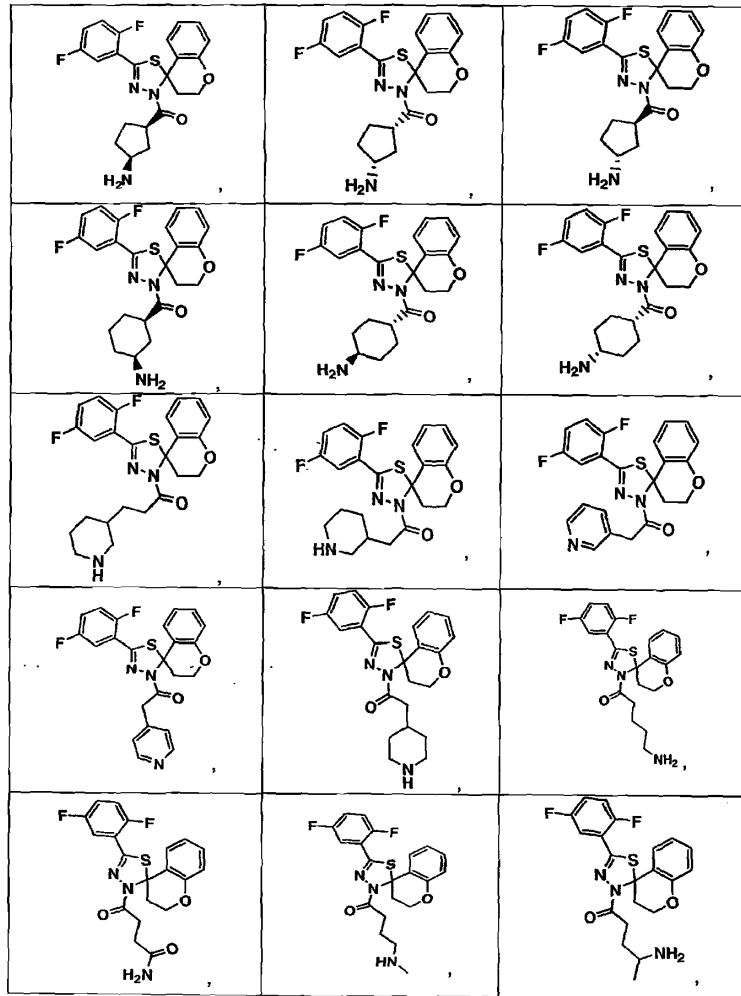


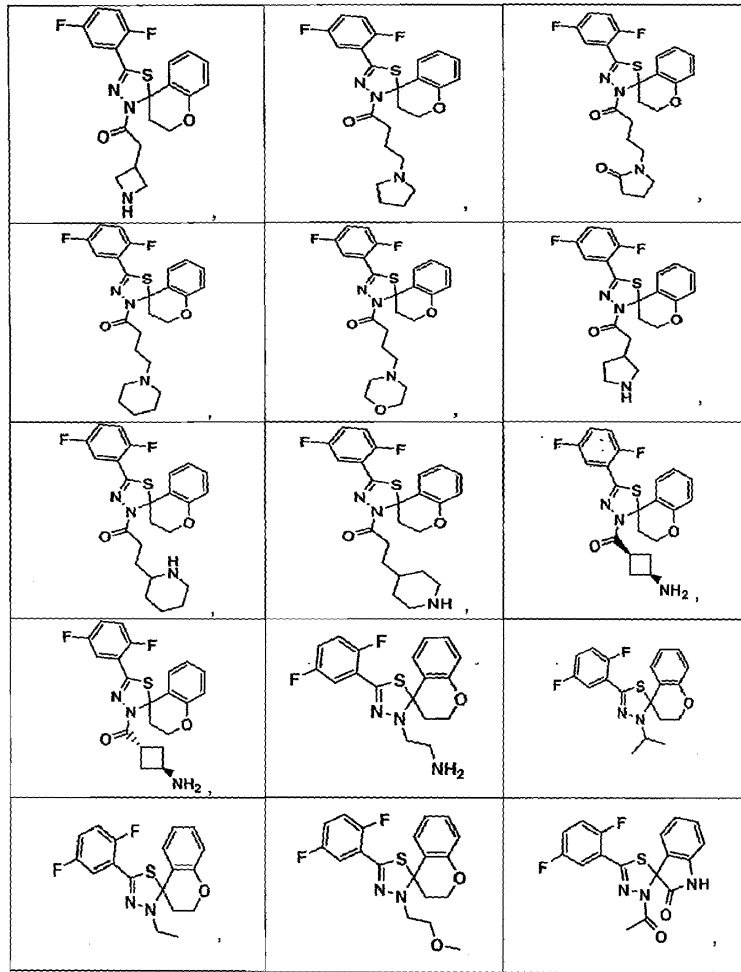


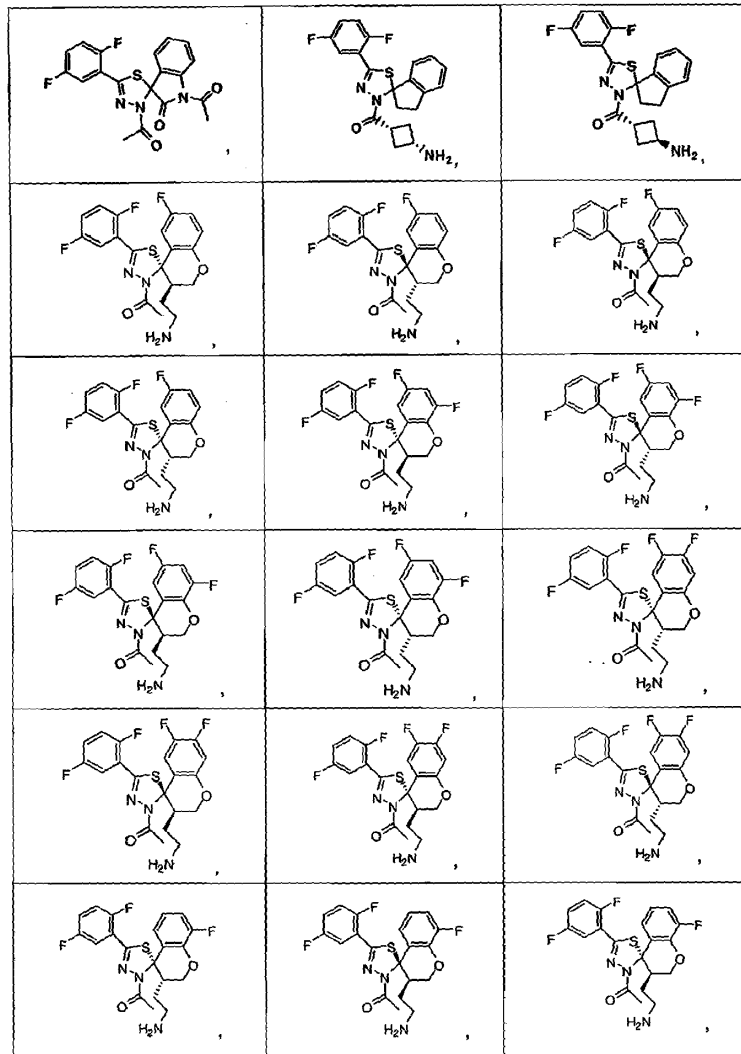


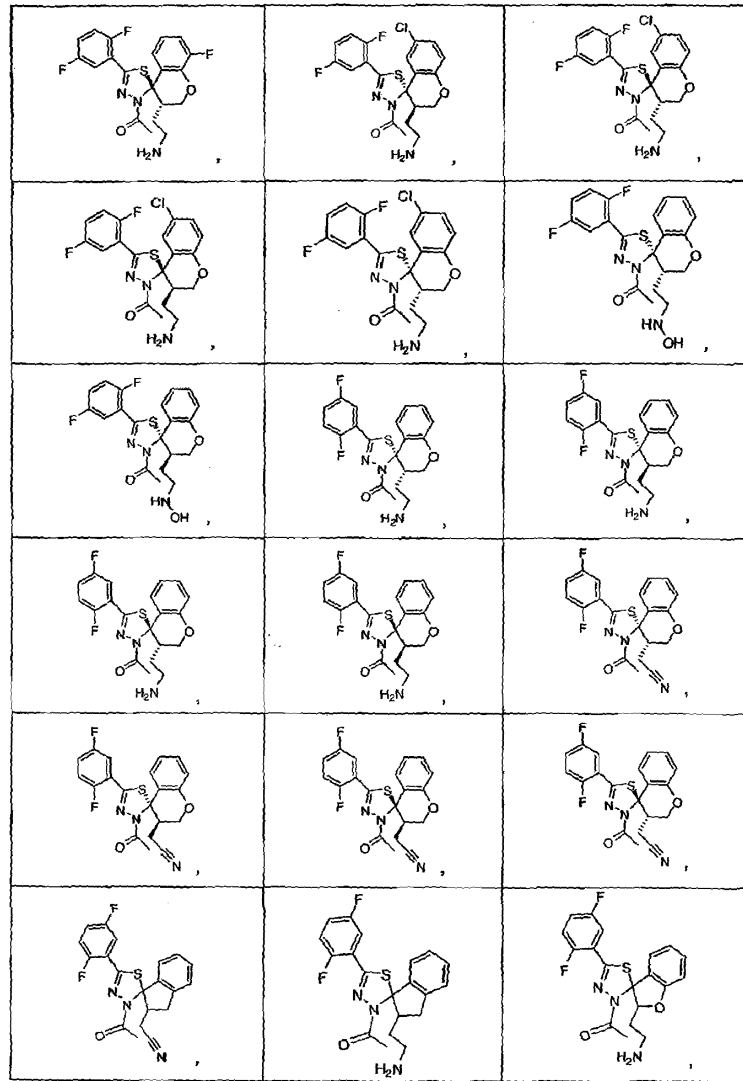


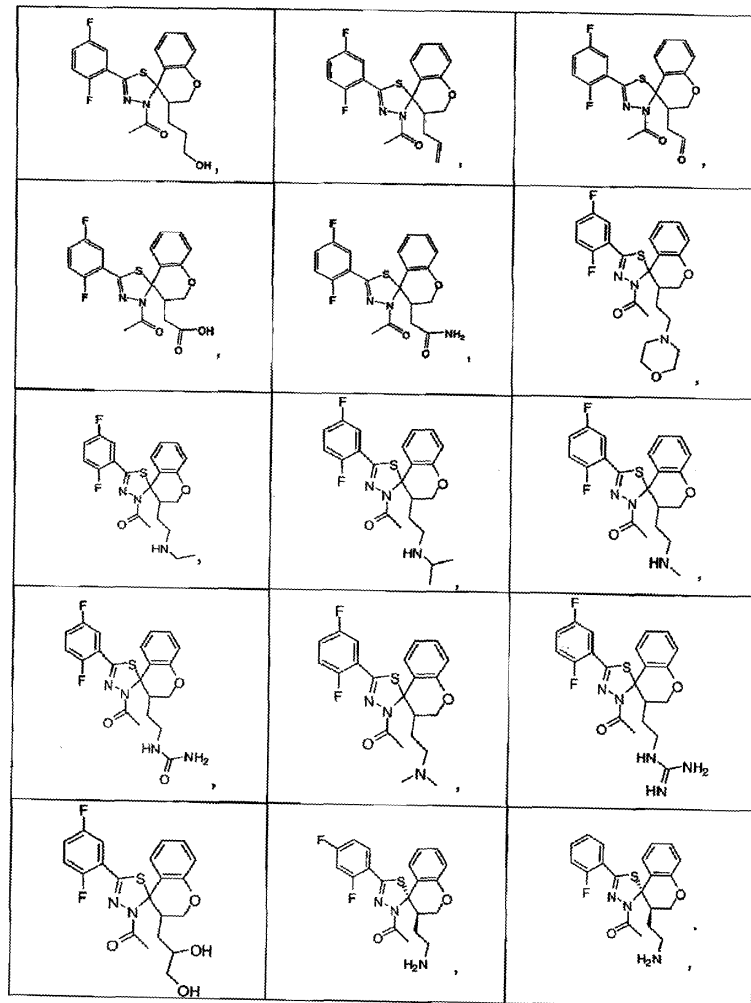


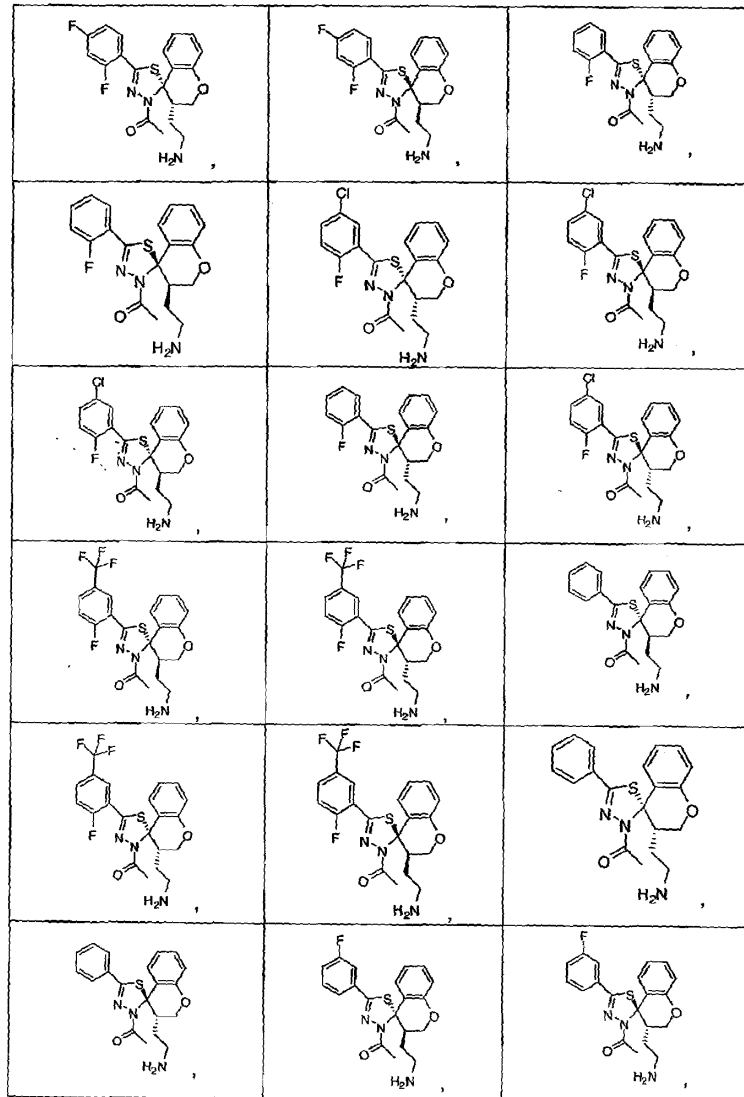


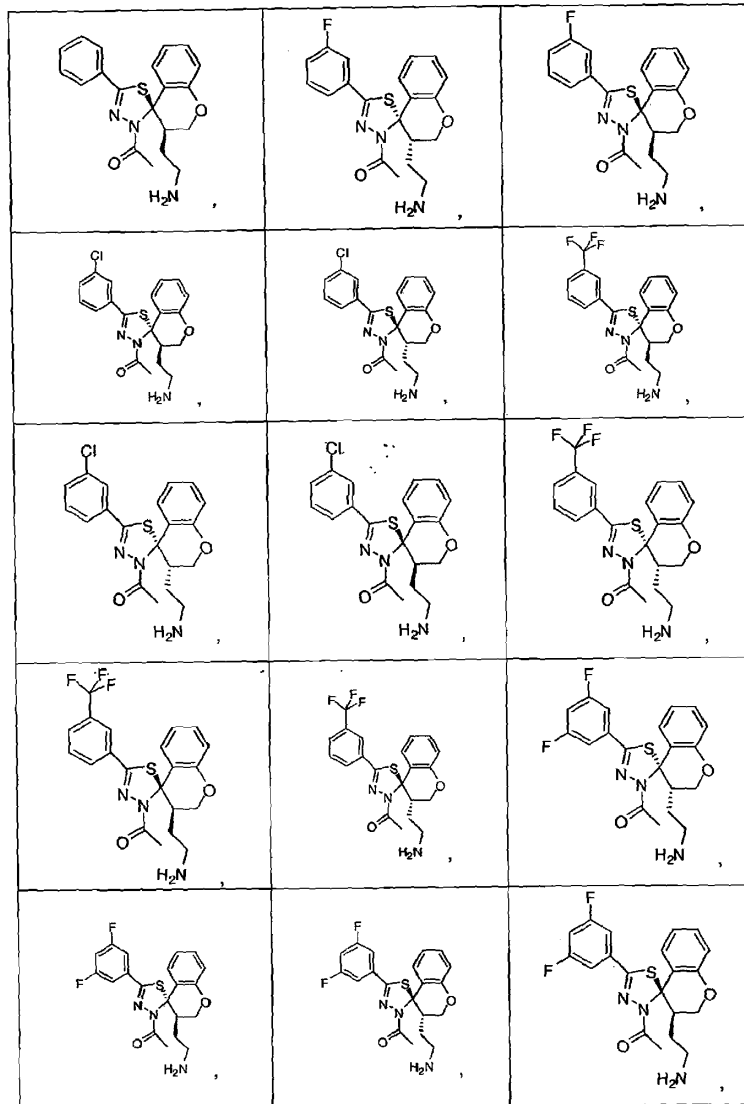


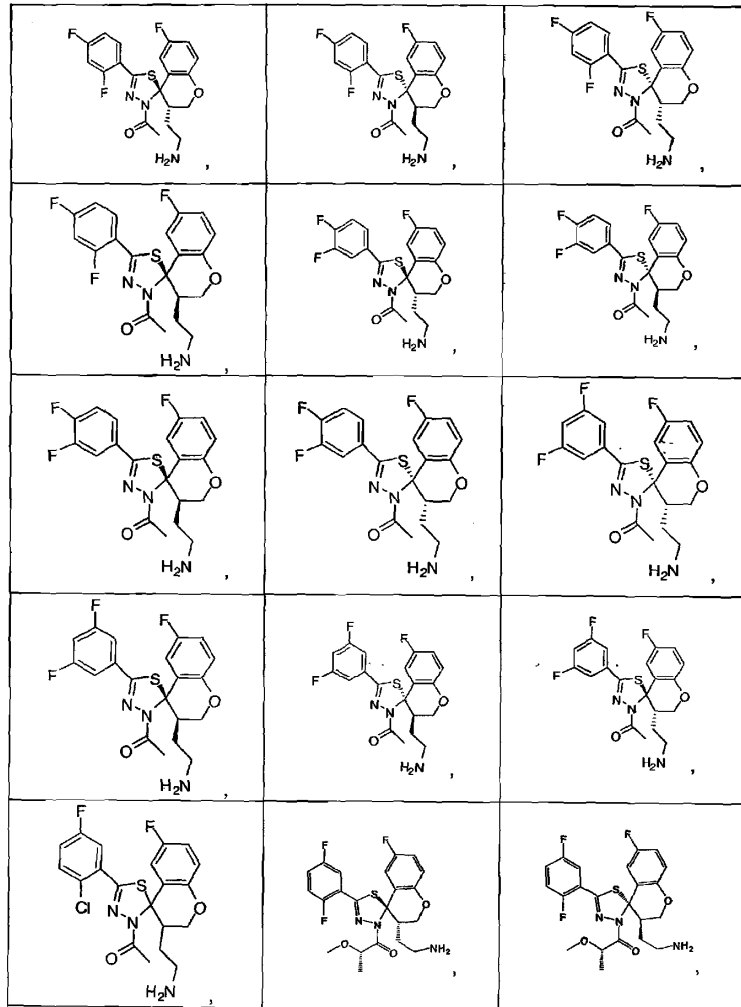


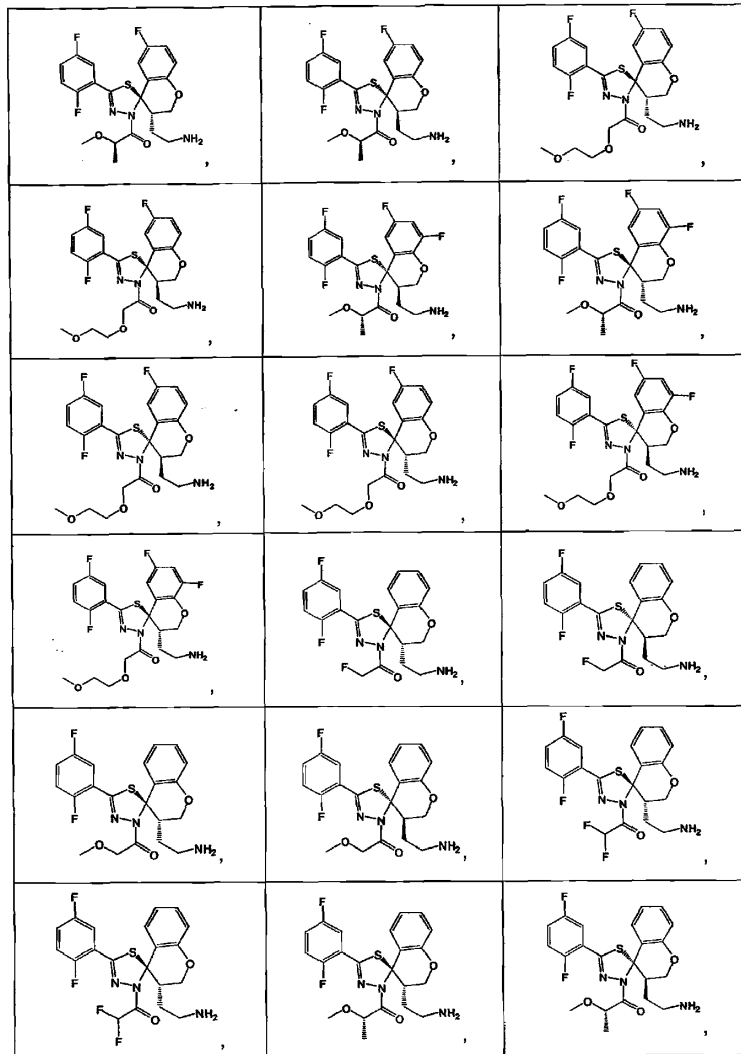


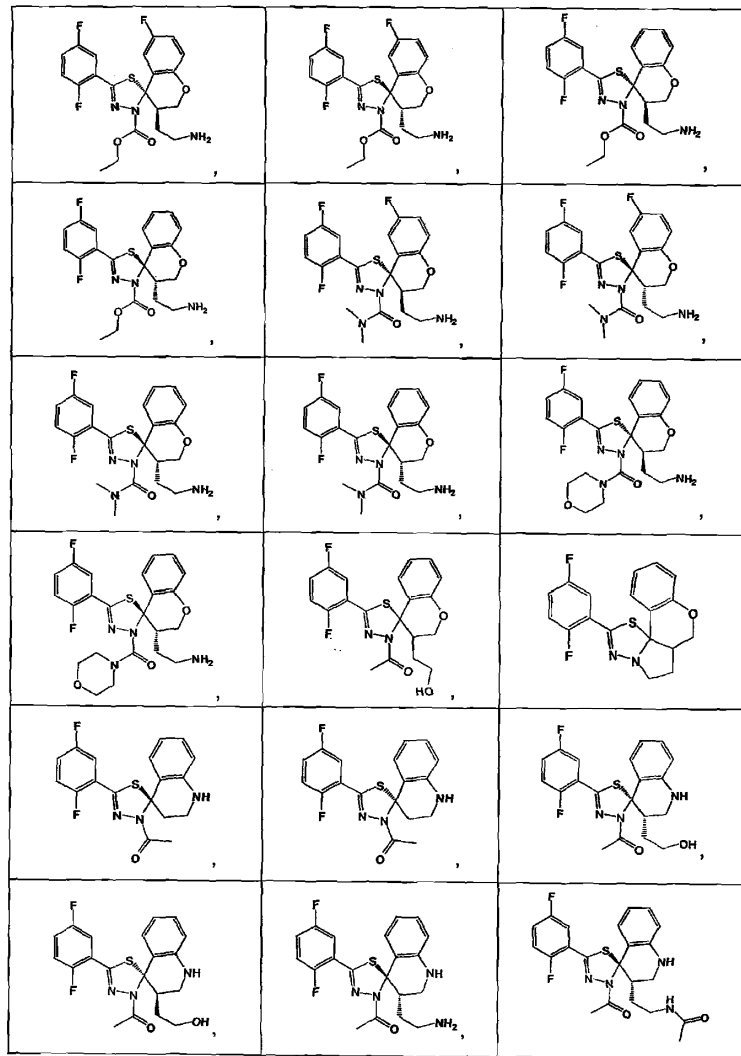


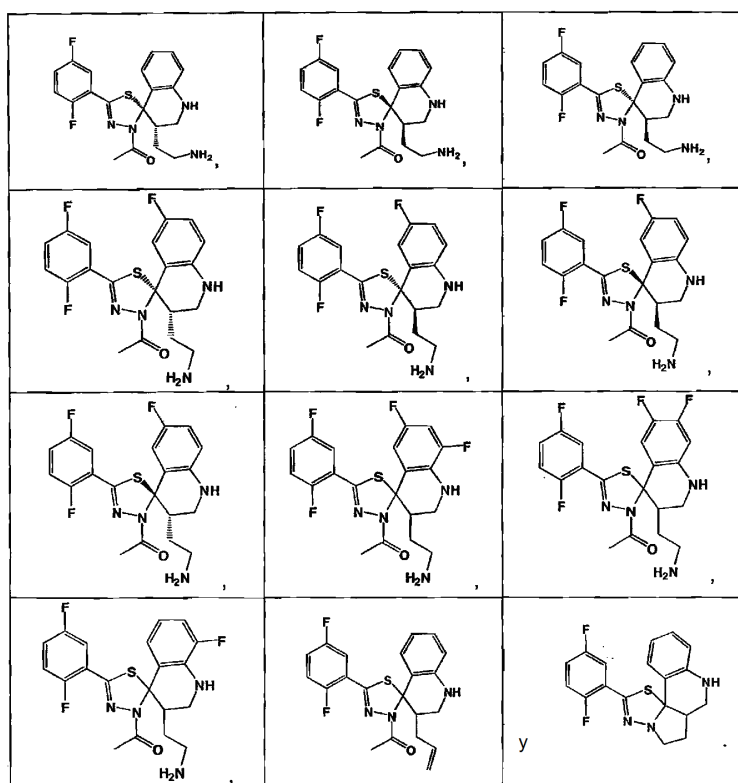












En otras realizaciones, la presente invención proporciona procesos para producir los compuestos descritos en cada una de las diversas realizaciones anteriores, formulaciones farmacéuticas o composiciones que comprenden uno o más de dichos compuestos, y métodos de tratamiento o prevención de una o más afecciones o enfermedades asociadas a la actividad quinesina de KSP tal como las analizadas en detalle a continuación.

Como se usa anteriormente, y a lo largo de la memoria descriptiva, los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, se entenderá que tienen los siguientes significados:

"Sujeto" incluye tanto mamíferos como animales no mamíferos.

"Mamífero" incluye seres humanos y otros animales mamíferos.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no se exceda, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es lo suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados. Se apreciará que cualquier átomo con las valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas en el presente documento se asume que tienen el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Las siguientes definiciones se aplican independientemente de si un término se usa por sí mismo o junto con otros términos, a menos que se indique otra cosa. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo", así como las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi", etc.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. "Alquilo" puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de grupos

alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo. "Alquilo" incluye "Alquileo" que se refiere a un grupo difuncional obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo que se ha definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de alquileo incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-) y propileno (-C₃H₆-); que pueden ser lineales o ramificados.

5 "Heteroalquilo" se refiere a un resto alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene uno o más átomos de carbono, por ejemplo, uno, dos o tres átomos de carbono, reemplazados con uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, donde el punto de unión al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono del radical heteroalquilo. Dichos heteroátomos adecuados incluyen O, S, (y S(O), S(O)₂, etc.) y N. Los ejemplos no
10 limitantes incluyen éteres, tioéteres, aminas, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, y similares.

"Alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos
15 de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alqueno lineal. "Alqueno inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. "Alqueno" puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento. Los ejemplos no
20 limitantes de grupos alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono
25 en la cadena. Los grupos alquino preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquino lineal. "Alquino inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquino adecuados
30 incluyen etinilo, propinilo, 2-butenilo y 3-metilbutinilo. "Alquino" puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

"Ariolo" se refiere a un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de
35 carbono. El grupo ariolo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de grupos ariolo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos
40 en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, en solitario o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el
45 presente documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término "heteroarilo" también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados, tales como, por
50 ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo y similares.

"Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo aril-alquil- en el que el arilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos
55 aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto precursor es a través del alquilo.

"Alquilarilo" significa un grupo alquil-aril- en el que el alquilo y el arilo son como se han descrito previamente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitante de un grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace al resto precursor es a través del arilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema anular mono o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de
65 carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el

anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

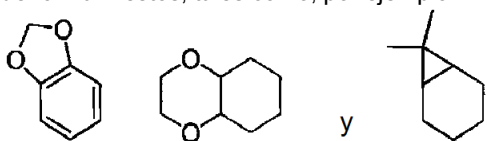
"Cicloalquilalquilo" significa un resto cicloalquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo precursor. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilalquilos adecuados incluyen ciclohexilmetilo, adamantilmetilo y similares.

"Cicloalquenilo" significa un sistema anular mono o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo, y similares. Un ejemplo no limitante de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo.

"Cicloalquenilalquilo" significa un resto cicloalquenilo como se ha definido anteriormente unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo precursor. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenilalquilos adecuados incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similares.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

"Sustituyente del sistema anular" se refiere a un sustituyente unido a un sistema anular (tal como un sistema anular aromático, heteroaromático, saturado o parcialmente insaturado alicíclico o heterocíclico) que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en un átomo de carbono o un heteroátomo del sistema anular. Los "sustituyentes del sistema anular" pueden denominarse tal cual, o pueden denominarse como una variable o grupo o grupos funcionales específicos que están unidos a un sistema anular. Por ejemplo, cuando R^2 en la Fórmula (I) es $-C(O)R^{17}$ y R^{17} es un heterocicloalquilo sustituido, el sustituyente unido al heterocicloalquilo es un sustituyente del sistema anular. Si dos o más sustituyentes del sistema anular están presentes en un determinado anillo, dichos sustituyentes múltiples pueden unirse al mismo o diferentes carbonos o heteroátomos del anillo disponibles. Los sustituyentes del sistema anular pueden ser iguales o diferentes, y son como se describen en el presente documento. Otros ejemplos no limitantes de sustituyentes del sistema anular incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(\text{alquilo})$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N\text{-alquil-}$, $Y_1Y_2NC(O)=$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, en las que Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo. El "sustituyente del sistema anular" también puede referirse a un único resto que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema anular. Los ejemplos de dicho resto son metileno dioxi, etilendioxi, $-C(CH_3)_2-$ y similares que forman restos, tales como, por ejemplo:

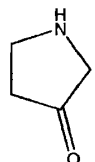


"Heteroarilalquilo" (o "heteroaril-alquil-") se refiere a un resto heteroarilo como se ha definido anteriormente unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo precursor. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen 2-piridinilmetilo, quinolinilmetilo y similares.

"Heterociclilo" (o "heterocicloalquilo") se refiere a un sistema anular monocíclico o multicíclico saturado no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, en solitario o en combinación. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz de heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo del anillo. Cualquier $-NH$ en un anillo heterociclilo puede existir protegido, tal como, por ejemplo, como un grupo $-N(\text{Boc})$, $-N(\text{Cbz})$, $-N(\text{Tos})$, y similares; dichas protecciones también se consideran parte de esta invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El átomo de

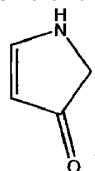
nitrógeno o azufre del heterociclilo puede oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, azetidino, lactama, lactona, y similares.

5 "Heterociclilo" también incluye anillos en los que =O reemplaza dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono (es decir, heterociclilo incluye anillos que tienen un grupo carbonilo en el anillo). Un ejemplo de dicho resto es pirrolidona:



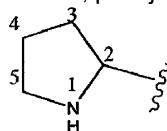
10 "Heterociclilalquilo" (o "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalquil-alquil-") se refiere a un resto heterociclilo como se ha definido anteriormente unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo precursor. Los ejemplos no limitantes de heterociclilalquilos adecuados incluyen piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y similares.

15 "Heterociclenilo" (o "heterocicloalquenilo") se refiere a un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema anular son un elemento distinto de carbono, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, en solitario o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz de heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo del anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema anular, en el que el "sustituyente del sistema anular" es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclenilo adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazol, dihidrooxazol, dihidrooxadiazol, dihidrotiazol, 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, 7-oxabicyclo[2,2,1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo, y similares. "Heterociclenilo" también puede referirse a un único resto (por ejemplo, carbonilo) que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema anular. Un ejemplo de dicho resto es pirrolidinona:



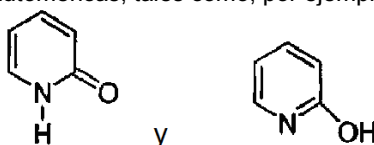
35 "Heterociclenilalquilo" (o "heterocicloalquenilalquilo" o "heterococloalquenil-alquil-") significa un resto heterociclenilo como se ha definido anteriormente unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo precursor.

Cabe señalar que en los sistemas anulares que contienen heteroátomos de esta invención, no hay ningún grupo hidroxilo en los átomos de carbono adyacentes a un átomo de N, O o S, así como no hay ningún grupo de N o S sobre carbono adyacente a otro heteroátomo. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:



40 no hay ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados 2 y 5.

También cabe señalar que las formas tautoméricas, tales como, por ejemplo, los restos:



45 se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

"Alquinilalquilo" se refiere a un grupo alquinil-alquil- en el que el alquinilo y el alquilo son como se han descrito

previamente. Los alquinalquilos preferidos contienen un alquino inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace al resto precursor es a través del alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinalquilo adecuados incluyen propargilmetilo.

- 5 "Heteroaralquilo" significa un grupo heteroaril-alquil- en el que el heteroarilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, y quinolin-3-ilmetilo. El enlace al resto precursor es a través del alquilo.
- 10 "Hidroalquilo" significa un grupo HO-alquil- en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los hidroalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroalquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.
- 15 "Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)-, en los que los diversos grupos son como se han descrito previamente. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoilo.
- 20 "Aroilo" significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo. Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoilo y 1-naftoilo.
- "Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace al resto precursor es a través del oxígeno de éter.
- 25 "Arioxi" significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace al resto precursor es a través del oxígeno de éter.
- 30 "Aralquilo" significa un grupo aralquil-O- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi. El enlace al resto precursor es a través del oxígeno de éter.
- 35 "Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace al resto precursor es a través del azufre.
- "Arlitio" significa un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace al resto precursor es a través del azufre.
- 40 "Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. Un ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace al resto precursor es a través del azufre.
- "Alquilsililo" significa un grupo alquil-Si- en el que alquilo es como se ha definido anteriormente y el punto de unión al resto precursor está en Si. Los alquilsililos preferidos contienen alquilo inferior. Un ejemplo de un grupo alquilsililo es trimetilsililo (-Si(CH₃)₃).
- 45 "Alcoxycarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo.
- 50 "Arioxycarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos arioxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo.
- "Aralcoxycarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitante de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es benciloxycarbonilo. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo.
- 55 "Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace al resto precursor es a través del sulfonilo.
- "Ariulfonilo" significa un grupo aril-S(O₂)-. El enlace al resto precursor es a través del sulfonilo.
- 60 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no se exceda, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable", se refiere a un compuesto que es lo suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.
- 65

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados o implicados.

El término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de haberse aislado de un proceso de síntesis o de fuente natural o combinación de los mismos. Por tanto, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse de un proceso o procesos de purificación descritos en este documento o bien conocidos para los expertos en la materia, en pureza suficiente para poder caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en este documento o bien conocidas para los expertos en la materia.

También debe apreciarse que cualquier carbono así como heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en este documento se asume que tienen la cantidad suficiente de átomo o átomos de hidrógenos para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los expertos en la materia reconocerán grupos protectores adecuados así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene et al, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R², etc.) más de una vez en cualquier constituyente o en uno cualquiera de la invención, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cada una de las otras veces que aparece.

Como se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión "composición farmacéutica" también pretende abarcar tanto la composición a granel como unidades individuales de dosificación compuestas por más de uno (por ejemplo, dos) agentes farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado entre las listas de los agentes adicionales descritos en este documento, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición a granel y cada unidad individual de dosificación puede contener cantidades fijas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" mencionado anteriormente. La composición a granel es material que aún no se ha formado en unidades individuales de dosificación. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad oral de dosificación tal como comprimidos, píldoras y similares. Asimismo, el método descrito en este documento para tratar a un paciente administrando una composición farmacéutica de la presente invención también pretende abarcar la administración de la composición a granel mencionada anteriormente y unidades individuales de dosificación.

También se describen en este documento profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. Se proporciona un análisis de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 del A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de Fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede suceder por diversos mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre. Se proporciona un análisis del uso de profármacos por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo de ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C₁-C₈), alcanoiloximetilo (C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C₁-C₂)amino-alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-dialquil (C₁-C₂)-carbamoil-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C₂-C₃), y similares.

De forma análoga, si un compuesto de Fórmula (I) contiene un grupo funcional de alcohol, un profármaco puede formarse por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C₁-C₆), 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, alcocarboniloximetilo (C₁-C₆), N-alcocarbonilaminometilo (C₁-C₆), succinilo, alcanoil (C₁-C₆), α-aminoalcanilo (C₁-C₄), arilacilo y α-

aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(Oalquil (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato), y similares.

- 5 Si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un grupo funcional amina, un profármaco puede formarse por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en I grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde cada uno de R y R' es independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY¹ en la que Y¹ es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY²)Y³ en la que Y² es alquilo (C₁-C₄) e Y³ es alquilo (C₁-C₆), carboxi alquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆), -C(Y⁴)Y⁵ en la que Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₆) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

- 15 Uno o más compuestos de la invención pueden existir en forma no solvatada, así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya tanto formas solvatadas como no solvatadas. "Solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluye tanto solvatos de fase en solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

- 20 Uno o más compuestos de la invención pueden convertirse opcionalmente en un solvato. Se conoce generalmente la preparación de solvatos. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira y col., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo, así como a partir de agua. Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares por E. C. van Tonder y col., AAPS PharmSciTech., 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham y col., Chem. Commun., 603-604 (2001). Un proceso típico y no limitante implica disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente orgánico (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan mediante métodos convencionales. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopía I. R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

- 35 Los compuestos de la invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de la invención en el presente documento incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal (o sales)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal (o sales)" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la invención pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

- 45 Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), y similares. Además, los ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, por P. Stahl y col., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge y col., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson y col. The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web).

- 60 Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinas, tales como sales sódicas, de litio y potásicas, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con base orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

- 65 Todas estas sales de ácido y sales de bases pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácido y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los

compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres fosfonato y (5) ésteres mono, di o trifosfato. Los ésteres fosfato pueden esterificarse adicionalmente mediante, por ejemplo, un alcohol C₁₋₂₀ o un derivado reactivo del mismo, o por un 2,3-diacil (C₆₋₂₄) glicerol.

Los compuestos de la invención, y sales, solvatos, ésteres y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I), así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente invención incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma cis y trans, así como mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, hidrolizando) de los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse mediante el uso de columna de HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de Fórmula (I) puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos, y similares) de los compuestos de la invención (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos, así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención, ya que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis y trans, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las IUPAC 1974 Recommendations. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos de la presente invención que son idénticos a los enumerados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) (por ejemplo, aquellos marcados con ³H y ¹⁴C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o tejidos de sustratos. Se prefieren particularmente isótopos tritados (es decir, ³H) y carbono-14 (es decir, ¹⁴C) por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con

isótopos de Fórmula (I) pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación en el presente documento, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos apropiado por un reactivo no marcado con isótopos.

- 5 Las formas polimorfas de los compuestos de la invención, y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos de la invención, pretenden incluirse en la presente invención.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

- 10 Generalmente, los compuestos de la invención pueden prepararse por una diversidad de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante los métodos como se describen en el esquema general a continuación y en los ejemplos que se indican más adelante. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la divulgación. Las rutas mecánicas alternativas y estructuras análogas serán evidentes para los expertos en la técnica.

- 15 Los valores de EC₅₀ para los compuestos ilustrados que aparecen en la Tabla a continuación se indican de acuerdo con los siguientes intervalos:

- 20 A - ≤500 nM
 B - >500 nM
 C - >500 nM a ≤1000 nM
 D - >1000 nM

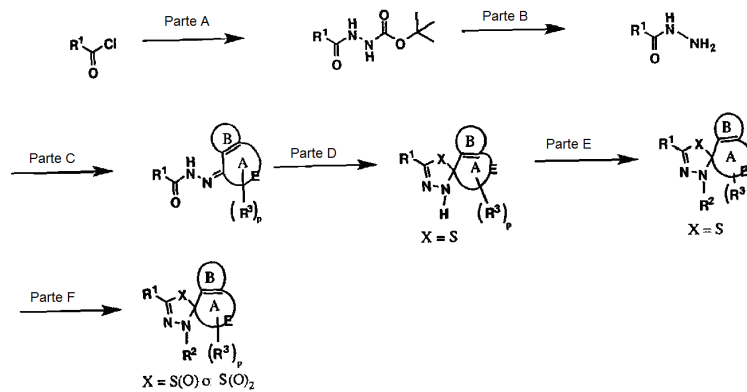
- 25 Se usan las siguientes abreviaturas en los procedimientos y esquemas:

ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
Ac.	Acuoso
BOC	terc-Butoxicarbonilo
BOC-ON	[2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetoneitrilo]
BOC ₂ O	Anhídrido de BOC
C	grados Celsius
Comp.	Compuesto
CBZCI	Cloroformiato de bencilo
DCM	Diclorometano
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DIEA	Diisopropiletilamina
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMAP	4-N,N-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDCI	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EI	Ionización de electrones
Equiv.	Equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
g	gramos
h	horas
¹ H	protón
HATU	Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-Azabenzotriazol-1-il)Uronio
Hex	hexanos
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
KSP	Proteína del huso de quinesina
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS	hexametildisililamida de litio
M	Molar
mmol	milimolar
mCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minutos

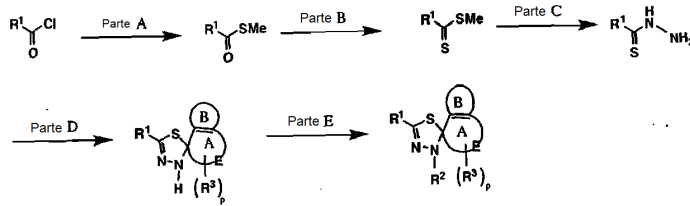
mg	Miligramos
MHZ	Megahertzio
ml	Mililitro
MPLC	Cromatografía líquida de presión media
RMN	Resonancia magnética nuclear
MS	Espectroscopía de masas
NBS	N-Bromosuccinimida
NIS	N-Yodosuccinimida
NMM	N-Metilmorfolina
NMP	1-metil-2-pirrolidona
ON	Durante una noche
PCC	Clorocromato de Piridinio
PTLC	Cromatografía preparativa de capa fina
Pir	Piridina
TA	Temperatura ambiente
sgc	Cromatografía de Gel de Sílice 60
tBDC	terc-Butoxicarbonilo
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
t _R	Tiempo de retención

Ejemplos

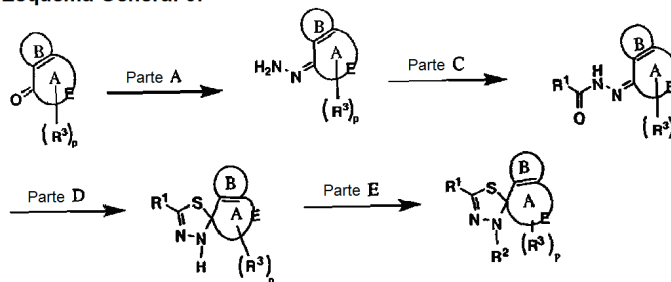
Esquema General 1:



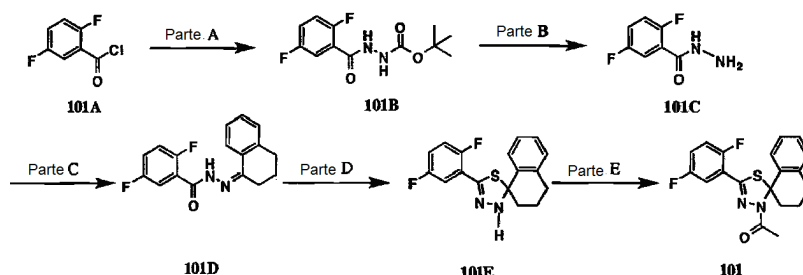
Esquema General 2:



Esquema General 3:



Ejemplo 101:



Parte A:

5 A una solución enfriada con hielo de cloruro de 2,5-difluorobenzóilo **101A** (1,0 g, 5,66 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió carbazato de *tert*-butilo (898 mg, 6,79 mmol) seguido de la adición gota a gota de DIEA (1,47 ml, 8,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora y la formación de producto se confirmó por análisis por LC-MS. Se añadió acetato de etilo (150 ml), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, ácido cítrico al 5 % y NaHCO₃ saturado. El secado sobre sulfato de magnesio y la concentración proporcionaron el compuesto **101B** en forma de un sólido de color blanco. *t_R* de HPLC-MS = 1,59 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₂H₁₄F₂N₂O₃ 272,1, LCMS observado *m/z* 295,1 (M+Na).

Parte B:

15 A una solución enfriada con hielo del compuesto **101B** (3,4 g, 12,49 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. Los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se disolvió de nuevo en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado. El secado sobre sulfato de magnesio y la concentración proporcionaron el compuesto **101C** en forma de un sólido de color blanco. *t_R* de HPLC-MS = 0,64 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₇H₆F₂N₂O 172,1, LCMS observado *m/z* 173,1 (M+H).

Parte C:

25 A una solución de ácido 2,5-difluorobenzoico hidrazida **101C** (800 mg, 4,65 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadieron 1-tetralona (6,05 mmol) y ácido acético (200 µl). La reacción se calentó en un microondas a 145 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró y después se disolvió de nuevo en EtOH frío (4 ml) para producir el compuesto **101D** en forma de un sólido de color blanco después de la filtración. *t_R* de HPLC-MS = 1,62 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₇H₁₄F₂N₂O 300,1, LCMS observado *m/z* 301,1 (M+H).

Parte D:

30 A una solución del compuesto **101D** (50 mg, 0,16 mmol) en THF (3 ml) se le añadió P₂S₅ (100 mg, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se pasó a través de un lecho de sílice para proporcionar el compuesto **101E** en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *t_R* de HPLC-MS = 2,09 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₇H₁₄F₂N₂S 316,08, LCMS observado *m/z* 317,1 (M+H).

Parte E:

40 Una mezcla del compuesto **101E** (0,16 mmol), cloruro de acilo (25 mg, 0,32 mmol) y DIEA (34 µl, 0,19 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto **101** en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 52 %) *t_R* de HPLC-MS = 4,84 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₁₆F₂N₂O₂S 358,10, LCMS observado *m/z* 359,3(M+H).

45 Los compuestos mostrados en la Tabla **101** se sintetizaron usando este procedimiento:

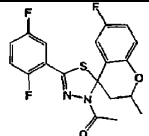
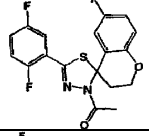
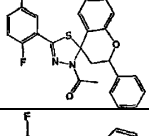
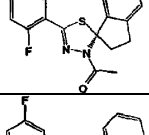
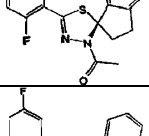
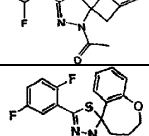
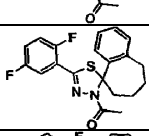
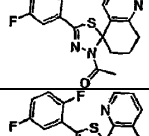
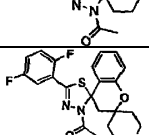
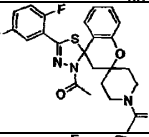
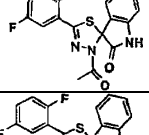
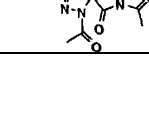


Tabla 101

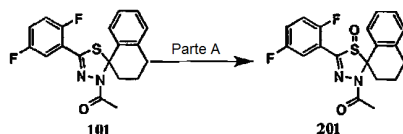
ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS <i>m/z</i> (M ⁺ +H)	<i>t_R</i> (min)	Rango EC ₅₀ (nM)
101		358,1	359,2	4,84	D

ES 2 565 983 T3

102		360,1	361,1	6,39	A
103		364,1	365,1	4,71	D
104		376,1	377,1	4,67	D
105		344,1	345,2	4,73	A
106		346,1	347,0	5,00	A
107		364,1	365,1	4,73	B
108		392,1	393,1	3,61	D
109		408,0	409,0	3,77	D
110		359,1	360,1	4,07	A
111		373,1	374,1	4,52	D
112		401,1	402,1	4,05	D
113		431,1	432,1	4,62	D
114		417,1	418,1	4,42	D

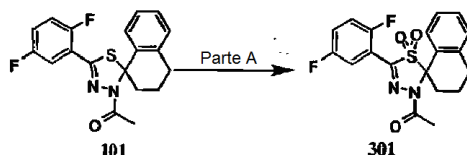
ES 2 565 983 T3

115		392,1	393,1	6,75	D
116		378,1	379,1	4,44	A
117		436,1	437,0	5,09	D
118		344,1	345,1	5,34	A
119		344,1	345,1	5,33	C
120		330,1	331,3	4,51	A
121		374,09	375,09	4,48	D
122		372,11	373,11	4,93	D
123		359,09	360,09	2,96	D
124		359,09	360,09	3,54	D
125		429,13	430,13	3,32	D
126		471,14	472,14	4,18	D
127		359,05	360,0	3,54	D
128		401,06	402,0	4,05	D

Ejemplo 201:

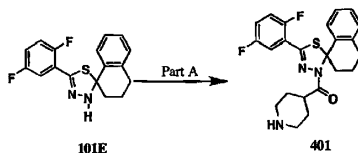
5 Parte A:

Al compuesto **101** (10 mg, 0,028 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (6,9 mg, 0,031 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró, y el análisis por LC-MS preparativa proporcionó el compuesto **201** en forma de dos isómeros. Isómero **201a**: t_R de HPLC-MS = 3,56 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₁₆F₂N₂O₂S 374,1, LCMS observado m/z 375,1 (M+1); Isómero **201b**: t_R de HPLC-MS = 3,86 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₁₆F₂N₂O₂S 374,1, LCMS observado m/z 375,1 (M+1).

Ejemplo 301:

Parte A:

Al compuesto **101** (10 mg, 0,028 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió ácido 3-cloroper benzoico (15,7 mg, 0,007 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La solución se concentró, y el análisis por LC-MS preparativa proporcionó el compuesto **301** en forma de un polvo de color blanco. t_R de HPLC-MS = 4,10 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₁₆F₂N₂O₃S 390,1, LCMS observado m/z 391,1 (M+1).

Ejemplo 401:

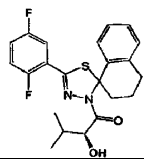
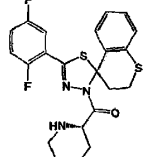
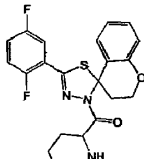
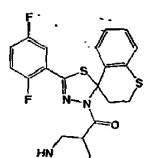
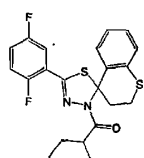
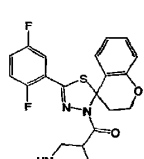
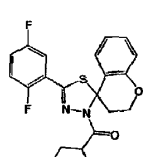
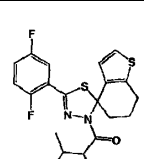
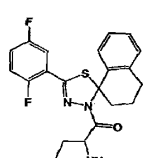
30 Parte A:

A una mezcla del compuesto **101E** (60 mg, 0,19 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (72 mg, 0,19 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron ácido Boc-L-isonipecóico (43,6 mg, 0,19 mmol) y DIEA (34 µl, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se agitó en ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 minutos. La concentración y la purificación por HPLC prep. proporcionaron el compuesto **401** en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 18 %). t_R de HPLC-MS = 3,90 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₃H₂₃F₂N₃O₃S 427,2, LCMS observado m/z 428,3 (M+H).

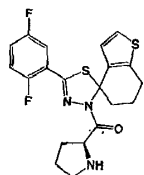
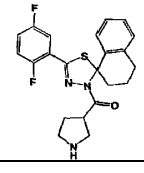
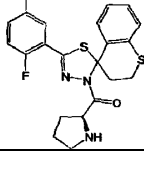
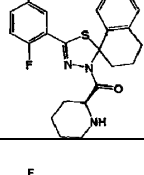
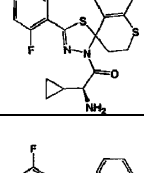
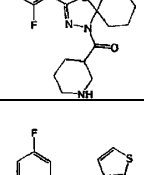
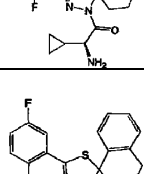
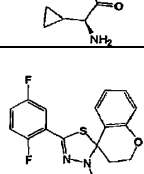
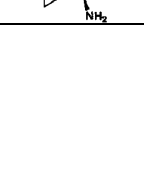
40 Los siguientes compuestos en la Tabla 401 se sintetizaron usando este procedimiento:

Tabla 401

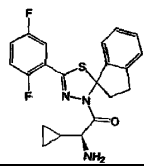
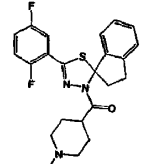
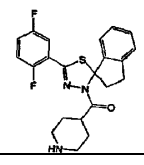
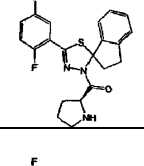
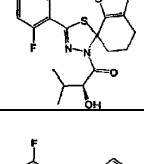
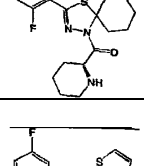
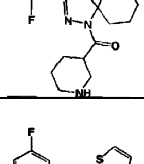
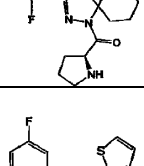
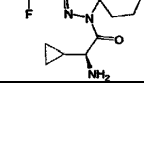
ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	Rango EC50 (nM)
401		427,2	428,2	3,90	D

402		416,1	417,2	5,10	D
403		445,1	446,1	3,74	D
404		429,1	430,2	3,96	D
405		445,1	446,1	3,79	D
406		445,1	446,1	3,79	D
407		429,1	430,0	3,75	D
408		429,1	430,0	3,59	D
409		422,1	423,1	4,93	D
410		413,1	414,1	3,83	D

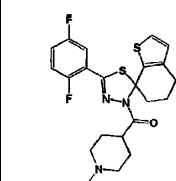
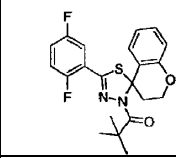
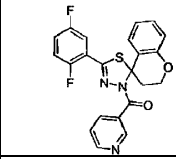
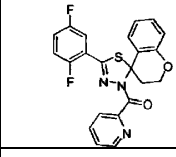
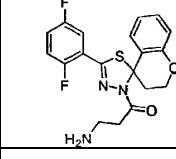
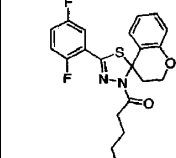
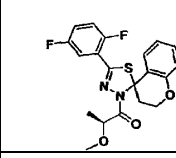
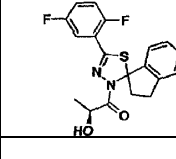
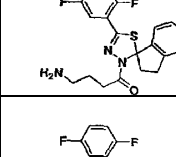
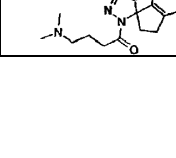
ES 2 565 983 T3

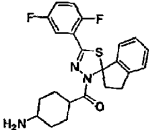
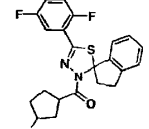
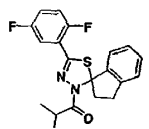
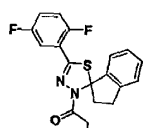
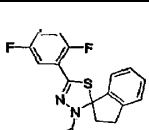
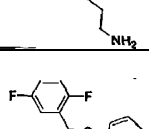
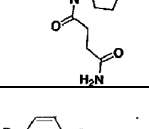
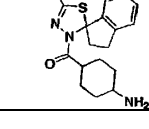
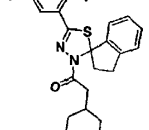
411		419,1	420,1	3,70	D
412		413,1	414,1	3,78	D
413		431,1	432,1	3,71	D
414		427,2	428,1	3,86	D
415		431,1	432,1	3,71	D
416		427,2	428,1	3,92	D
417		419,1	420,1	3,75	D
418		413,1	414,1	3,86	D
419		415,1	416,1	3,56	D

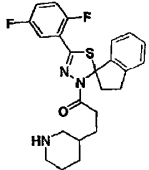
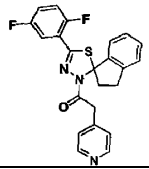
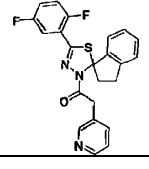
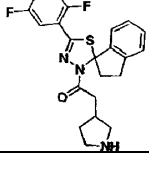
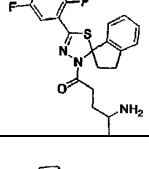
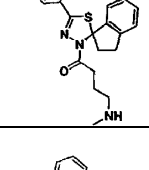
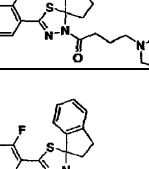
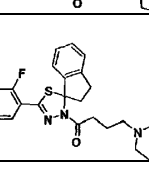
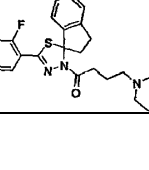

ES 2 565 983 T3

420		399,1	400,1	3,60	D
421		427,2	428,2	3,84	D
422		413,1	414,2	3,69	D
423		399,1	400,1	3,57	D
424		422,1	423,1	4,95	D
425		433,1	434,1	3,76	D
426		433,1	434,1	3,82	D
427		419,1	420,1	3,74	D
428		419,1	420,1	3,73	D

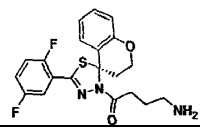
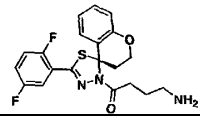
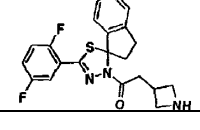
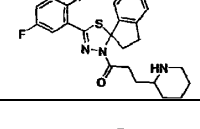
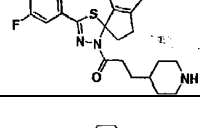
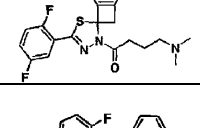
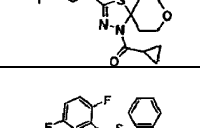
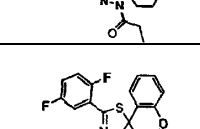
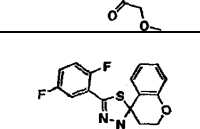
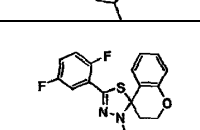
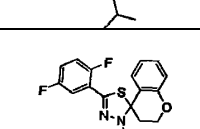
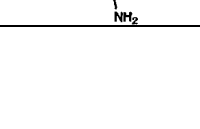
ES 2 565 983 T3

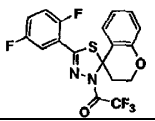
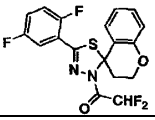
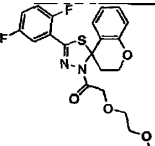
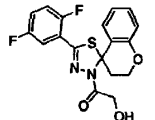
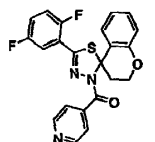
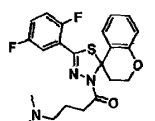
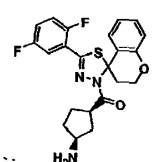
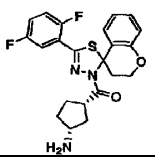
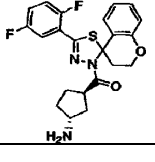
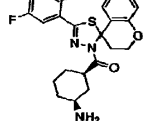

429		447,1	448,1	3,85	D
430		402,1	403,1	5,18	D
431		423,1	424,1	4,19	D
432		423,1	424,1	4,21	D
433		389,1	390,1	3,62	C
434		403,1	404,1	3,64	A
435		404,1	405,2	4,38	C
436		374,1	375,2	4,26	A
437		387,1	388,1	4,59	A
438		415,2	416,2	4,69	A

439		427,2	428,2	4,77	C
440		413,1	414,1	4,80	A
441		388,1	389,1	6,72	A
442		373,1	374,1	3,91	A
443		401,1	402,1	4,04	A
444		401,1	402,2	3,96	A
445		427,2	428,2	4,31	D
446		427,2	428,2	4,20	C
447		427,2	428,2	4,31	A

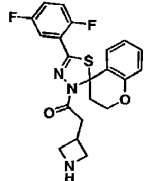
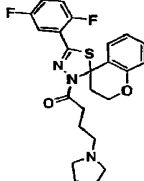
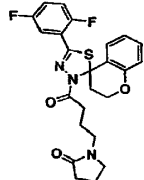
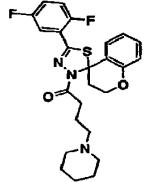
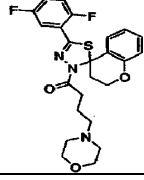
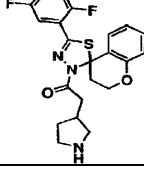
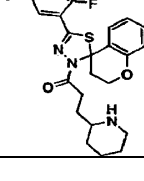
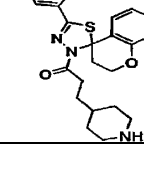
448		441,2	442,1	5,03	D
449		421,1	422,1	4,74	A
450		421,1	422,2	3,72	C
451		413,1	414,2	3,74	A
452		401,1	402,3	3,68	A
453		401,1	402,1	4,73	B
454		441,2	442,3	3,88	A
455		455,2	456,3	4,49	C
456		455,2	456,3	3,93	A
457		457,2	458,3	3,72	A

ES 2 565 983 T3

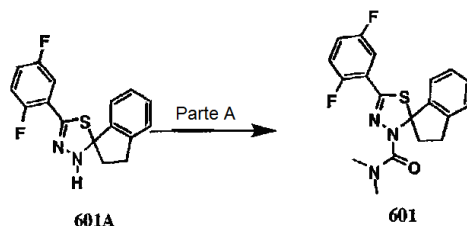
458		403,1	404,1	4,25	A
459		403,1	404,1	4,31	B
460		399,1	400,3	3,63	A
461		441,2	442,3	3,84	B
462		441,2	442,3	3,91	A
463		401,1	402,3	3,69	A
464		386,09	387,09	4,77	C
465		374,09	375,09	4,69	A
466		390,09	391,09	4,25	D
467		388,11	389,11	4,94	D
468		402,12	402,12	5,16	D
469		375,09	376,09	3,17	D

470		414,05	415,05	4,90	D
471		396,06	397,06	4,43	A
472		434,11	435,11	2,05	D
473		376,07	377,07	2,17	C
474		423,09	424,09	3,58	D
475		431,15	432,15	3,58	A
476		429,13	430,13	3,58	B
477		429,13	430,13	3,56	B
478		429,13	430,29	3,51	B
479		443,15	444,15	3,59	B
480		443,15	444,15	3,55	B

481		443,15	444,15	3,65	B
482		457,16	458,16	3,71	A
483		443,15	444,15	3,61	C
484		437,10	438,10	3,48	C
485		437,10	438,10	3,47	A
486		443,15	444,15	3,55	C
487		417,13	418,13	3,47	A
488		417,10	418,10	3,71	B
489		417,13	418,13	3,43	A
490		417,13	418,17	3,40	A

491		415,12	416,12	3,38	C
492		457,16	458,16	3,63	A
493		471,14	472,13	4,23	B
494		471,18	472,18	3,70	A
495		473,16	474,16	3,48	B
496		429,13	430,13	3,51	A
497		457,16	458,17	3,66	C
498		457,16	458,17	3,67	A

499		414,11	415,11	4,04	C
500		414,11	415,11	4,39	B
501		399,1	400,1	4,10	A
502		399,1	400,1	4,56	A

Ejemplo 601:

5 Parte A:

El compuesto **601A** se preparó en el mismo procedimiento que **101E** a partir de 1-indanona y **101C**. A una solución de **601A** (40 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron cloruro de dimetilcarbonilo (16 mg, 0,15 mmol), diisopropiletilamina (73 μ l, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto **601** en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 31 %). t_R de HPLC-MS = 4,79 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₁₇F₂N₃O₃S 373,11, LCMS observado m/z 374,2 (M+H).

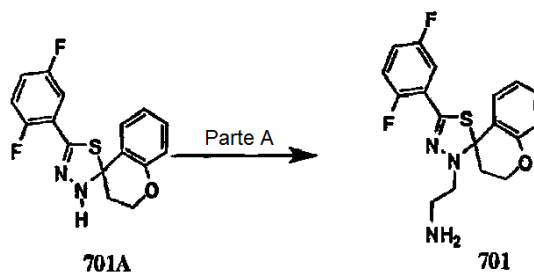
15

Los siguientes compuestos en la Tabla 601 se sintetizaron usando este procedimiento:

Tabla 601

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ H)	tR (min)	Rango EC ₅₀ (nM)
601		394,1	4,78	4,62	D
602		373,1	374,3	4,79	C

603		393,1	394,1	4,78	D
-----	--	-------	-------	------	---

Ejemplo 701:

5

El compuesto **701A** se preparó en el mismo procedimiento que **101E** a partir de croman-4-ona y **101C**. Una mezcla del compuesto **701A** (40 mg, 0,126 mmol), bromuro de 2-boc-amino etilo (0,062 g, 0,277 mmol) y K_2CO_3 (0,052 g, 0,377 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió TFA (1 ml). Después de agitar a ta durante 2 min, la reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **701** (4 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. t_R de HPLC-MS = 3,79 min (UV₂₅₄ nm) y la masa calculada para la fórmula $C_{18}H_{17}F_2N_3OS$ 361,11, LCMS observado m/z 362,11 (M+H).

10

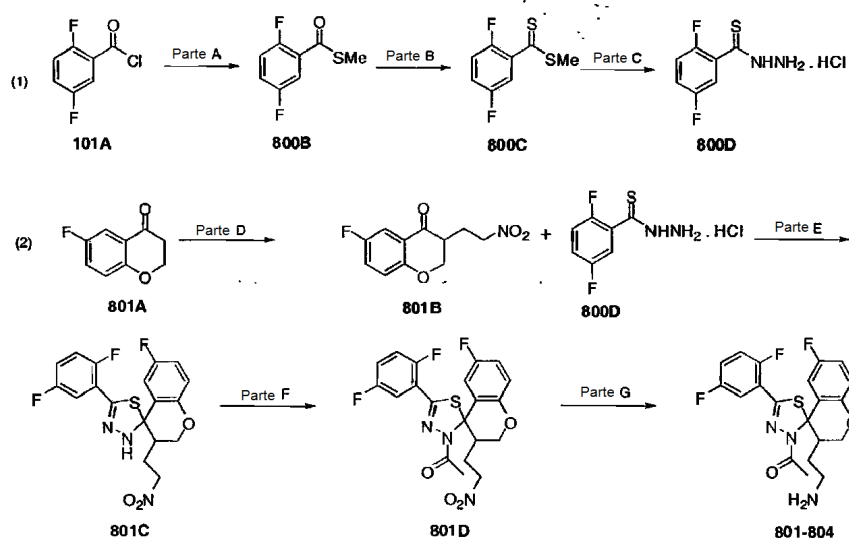
Los siguientes compuestos en la Tabla 701 se sintetizaron usando este procedimiento:

15

Tabla 701

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ H)	tR (min)	Rango EC50 (nM)
701		394,1	4,78	4,62	D
702		360,11	361,11	4,62	D
703		346,10	347,10	4,79	D
704		376,11	377,11	4,78	D

Ejemplo 801:



Parte A:

5 Se añadió gota a gota cloruro de 2,5-difluorobenzoylo (compuesto **101A**, 50 g, 0,28 mol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C a una suspensión de metanotiolato sódico (21,83 g, 0,31 mol, 1,1 equiv.) en 200 ml de diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la solución se lavó con HCl 1 N (50 ml x 2), NaHCO₃ saturado (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Después, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación rotatoria, dando lugar al Compuesto **800B** en forma de un aceite incoloro (55,1 g, 103 %), que posteriormente se solidificó en un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,52 (m, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 2,49 (s 3H).

10

Parte B:

15 Se añadió reactivo de Lawesson (142 g, 0,35 mol) a una solución del compuesto **800B** (55,1 g, 0,29 mol) en tolueno (400 ml). La mezcla se agitó y se calentó en una atmósfera de argón a reflujo durante 72 h. Después, se enfrió a 0 °C con un baño de hielo/H₂O. El sólido se retiró por filtración por succión; la solución se concentró por evaporación rotatoria. La cromatografía en columna ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95) proporcionó el compuesto **800C** en forma de un líquido de color rojo (57,0 g, 96,2 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,29 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 2,78 (s 3H).

20

Parte C:

25 Al compuesto **800C** (57 g, 0,279 mol) en THF seco (50 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C a una solución de hidrazina (1 M, 560 ml, 0,560 mol) en THF. El color rojo del compuesto **800C** desapareció casi instantáneamente tras la mezcla con hidrazina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad por evaporación rotatoria. Después, el sólido resultante se añadió con EtOH anhidro (200 ml) y se agitó durante 10 min. El precipitado se retiró por filtración, y al filtrado a 0 °C se le añadió lentamente HCl 4 N en dioxano (100 ml, 0,4 mol). Se formó gran cantidad de precipitado, que se retiró por filtración. Después, la solución se concentró a sequedad por evaporación rotatoria, proporcionando el compuesto **800D** en forma de un sólido de color amarillo (48,5 g, 77 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31-7,28 (m, 3H).

30

Parte D:

35 Se añadió gota a gota LHMDS (1 M en THF) (33,1 ml, 33,11 mmol) a -78 °C en una atmósfera de argón a una solución de 6-fluorocroman-2-ona **801A** (5 g, 30,1 mmol) en 30 ml de THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de nitroetileno [G. D. Buckley, C. W. Scaife, J. Chem. Soc., 1947, 1471] (3,3 g, 45,1 mmol) en THF (10 ml) (Nota: El color cambió de verde a verde azulado a naranja). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con HCl 1 N a -78 °C seguido de la adición de 5 ml de H₂O. El baño a -78 °C se retiró y la adición de HCl 1 N continuó hasta que el pH de la capa acuosa fue de aproximadamente 6. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto a través de Isco (acetato de etilo al 10 %/hexanos) dio lugar a la γ -nitro cetona deseada, el Compuesto **801B** (5,1 g, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo, que solidificó después de un periodo de reposo.

40

Parte E:

A una solución del Compuesto **801B** (5,3 g, 22,2 mmol) en 40 ml de EtOH anhidro se le añadió de una vez el

Compuesto **800D** (7,5 g, 33,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto a través de Isco (acetato de etilo al 20 %/hexanos) dio lugar al Compuesto **801C** (8,5 g, 6:6:1:1 *trans/cis*) en forma de un aceite de color amarillo. El Compuesto **801C** se usó directamente en la siguiente etapa sin re-purificación adicional.

Parte F:

10 A una solución del Compuesto **801C** (8,5 g, 20,8 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ se le añadió piridina (5,0 ml, 62,4 mmol) a 0 °C seguido de anhídrido acético (2,9 ml, 31,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (15 ml) y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto a través de Isco (acetato de etilo al 20 %/hexanos) dio lugar a los 4 isómeros de espiro tiadiazolina, el Compuesto **801D** (7,8 g, rendimiento del 78 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se analizaron por HPLC quiral para contener isómeros en una relación 1:6:1:6. El análisis por HPLC quiral (MeOH al 100 %, columna OD, Chiralcel) produjo cuatro isómeros (**801 D1**, **801 D2**, **801 D3**, **801 D4**) con tiempos de retención de 19,0, 19,2, 25,1, 28,3 min respectivamente. El análisis ¹H RMN indicó que los compuestos **801D1** y **801D3** eran dos isómeros *cis* mientras que los compuestos **801D2** y **801D4** eran dos isómeros *trans*. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) para los Compuestos **801D1** y **801D3**: δ 7,60 (m, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 6,95 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1 H), 4,45 (t ap., *J* = 6,8 Hz, 2 H), 4,30 (dd, *J* = 12,0, 3,6 Hz, 1 H), 3,85 (t, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,35 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) para los Compuestos **801D2** y **801D4**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (m, 1 H), 7,19 (m, 3 H), 6,92 (m, 1 H), 6,81 (dd, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1 H), 4,6 (t, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 4,51 (m, 2 H), 4,15 (dd, *J* = 11,6, 4,8 Hz, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,0 (m, 1 H). Además, la cristalografía de rayos X determinó que el Compuesto **801D4** tenía una configuración (R,S).

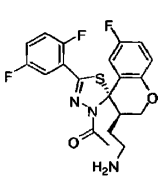
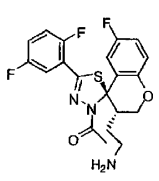
Parte G:

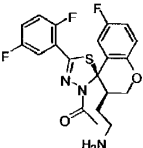
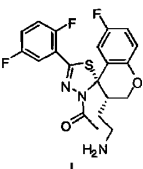
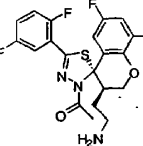
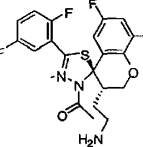
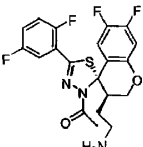
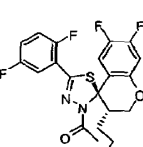
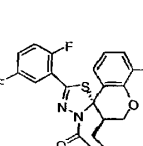
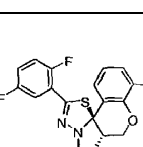
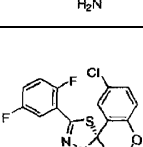
30 A una solución del Compuesto **801D2** (128 mg, 0,283 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadieron AcOH (0,45 ml) y polvo de cinc (200 mg, 3,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Varian Pursuit XRs 10 μ C-18 250 x 21,2 mm) para proporcionar el compuesto deseado **802** (56 mg, 47 %) como el producto principal y el compuesto de reducción parcial (hidroxil amina) como el producto secundario (24 mg, 20 %). t_R de HPLC-MS = 3,53 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₀H₁₈F₃N₃O₂S 421,1, LCMS observado m/z 422,1 (M+H).

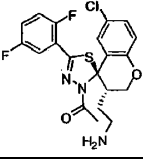
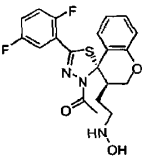
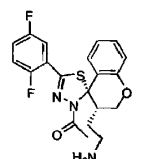
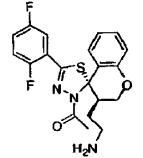
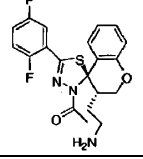
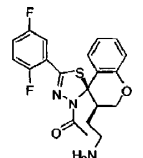
Los siguientes compuestos en la Tabla **801** se sintetizaron usando este procedimiento:

40

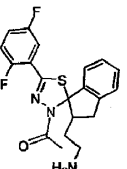
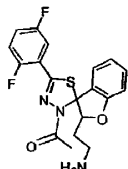
Tabla 801

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	¹ H RMN	Rango EC50 (nM)
801		421,1	422,1	3,53	(CD ₃ OD) δ: 7,80-7,67 (m, 1 H), 7,35-7,31 (m, 2 H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 9,6, 3,2 Hz, 1 H), 6,98 (ddd, <i>J</i> = 10,8, 8,4, 2,8 Hz 1 H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,8 Hz, 1 H), 4,45 (t, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1 H), 4,30 (dd, <i>J</i> = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 3,15-3,05 (m, 2 H), 3,70 (m, 1 H), 2,72-2,70 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,90-1,50 (m, 1 H).	A
802		421,1	422,1	3,57	(CD ₃ OD) δ: 7,80-7,67 (m, 1 H), 7,35-7,31 (m, 2 H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 9,6, 3,2 Hz, 1 H), 6,98 (ddd, <i>J</i> = 10,8, 8,4, 2,8 Hz 1 H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,8 Hz, 1 H), 4,45 (t, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1 H), 4,30 (dd, <i>J</i> = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 3,15-3,05 (m, 2 H), 3,70 (m, 1 H), 2,72-2,70 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,90-1,50 (m, 1 H).	D

803		421,1	422,1	3,52	(CD ₃ OD) δ: 7,33-7,29 (m, 2 H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,6, 3,2 Hz, 1 H), 6,95 (ddd, <i>J</i> = 11,2, 8,0, 3,2 Hz 1 H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,4 Hz, 1 H), 4,63 (dd ap., <i>J</i> = 12,8, 7,2 Hz, 2 H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 11,6, 3,2 Hz, 1 H), 3,84 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 3,53-3,47 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,38-2,33 (m, 1 H), 2,03-1,90 (m, 1 H).	A
804		421,1	422,1	3,55	(CD ₃ OD) δ: 7,33-7,29 (m, 2 H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,6, 3,2 Hz, 1 H), 6,95 (ddd, <i>J</i> = 11,2, 8,0, 3,2 Hz 1 H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,4 Hz, 1 H), 4,63 (dd ap., <i>J</i> = 12,8, 7,2 Hz, 2 H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 11,6, 3,2 Hz, 1 H), 3,84 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 3,53-3,47 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,38-2,33 (m, 1 H), 2,03-1,90 (m, 1 H).	A
805		360,1	361,1	4,11	(CD ₃ OD) δ: 7,80-7,69 (m, 1 H), 7,36-7,32 (m, 2 H), 7,18-7,14 (m, 1 H), 7,00-6,95 (m, 1 H), 4,55 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1 H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 10,8, 4,4 Hz, 1 H), 3,15-3,05 (m, 2 H), 2,80-2,70 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,09-2,06 (m, 1 H), 1,80-1,60 (m, 1 H).	A
806		360,1	361,1	4,18	(CD ₃ OD) & 7,80-7,69 (m, 1 H), 7,36-7,32 (m, 2 H), 7,18-7,14 (m, 1 H), 7,00-6,95 (m, 1 H), 4,55 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1 H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 10,8, 4,4 Hz, 1 H), 3,15-3,05 (m, 2 H), 2,80-2,70 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,09-2,06 (m, 1 H), 1,80-1,60 (m, 1 H).	D
807		439,1	440,1	4,20	(CD ₃ OD) δ: 7,80-7,69 (m, 1 H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 11,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,36-7,31 (m, 2 H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 11,6, 7,2 Hz, 1 H), 4,52 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1 H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 11,6, 4,8 Hz, 1 H), 3,14-3,02 (m, 2 H), 2,72-2,70 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,90-1,50 (m, 1 H).	A
808		439,1	440,1	4,22	(CD ₃ OD) δ: 7,80-7,69 (m, 1 H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 11,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,36-7,31 (m, 2 H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 11,6, 7,2 Hz, 1 H), 4,52 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1 H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 11,6, 4,8 Hz, 1 H), 3,14-3,02 (m, 2 H), 2,72-2,70 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,90-1,50 (m, 1 H).	D
809		421,1	422,1	4,02	(CD ₃ OD) δ: 7,80-7,69 (m, 1 H), 7,37-7,31 (m, 2 H), 7,07-7,02 (m, 1 H), 6,90 (ddd, <i>J</i> = 16, 8,4, 4,8 Hz, 1 H), 4,58 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1 H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 11,2, 4,8 Hz, 1 H), 3,16-3,06 (m, 2 H), 2,80-2,73 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,15-2,03 (m, 1 H), 1,79-1,55 (m, 1 H).	A
810		421,1	422,1	4,00	(CD ₃ OD) δ: 7,80-7,69 (m, 1 H), 7,37-7,31 (m, 2 H), 7,07-7,02 (m, 1 H), 6,90 (ddd, <i>J</i> = 16, 8,4, 4,8 Hz, 1 H), 4,58 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1 H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 11,2, 4,8 Hz, 1 H), 3,16-3,06 (m, 2 H), 2,80-2,73 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,15-2,03 (m, 1 H), 1,79-1,55 (m, 1 H).	D
811		437,1	438,1	4,41	(CD ₃ OD) δ: 7,80-7,69 (m, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1 H), 7,36-7,29 (m, 2 H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 9,2, 3,2 Hz, 1 H), 6,8 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 4,49 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1 H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 11,2, 4,4 Hz, 1 H), 3,16-3,02 (m, 2 H), 2,73-2,65 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,10-2,02 (m, 1 H), 1,79-1,55 (m, 1 H).	A

812		437,1	438,1	4,41	(CD ₃ OD) δ: 7,80-7,69 (m, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1 H), 7,36-7,29 (m, 2 H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 9,2, 3,2 Hz, 1 H), 6,8 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 4,49 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1 H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 11,2, 4,4 Hz, 1 H), 3,16-3,02 (m, 2 H), 2,73-2,65 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,10-2,02 (m, 1 H), 1,79-1,55 (m, 1 H).	D
813		419,1	420,1	3,66	(CD ₃ CN) δ: 7,75-7,70 (m, 1 H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,33-7,29 (m, 2 H), 7,25-7,21 (m, 1 H), 6,99-6,95 (m, 1 H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 4,50 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1 H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 10,8, 4,8 Hz, 1 H), 3,42-3,28 (m, 2 H), 2,74-2,67 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,20-2,12 (m, 1 H), 1,79-1,55 (m, 1 H).	A
814		403,1	404,3	3,23	(CD ₃ OD) δ: 7,70-7,65 (m, 1 H), 7,34-7,28 (m, 3 H), 7,21-7,16 (m, 1 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,48 (dd, <i>J</i> = 12,1, 3,5 Hz, 1 H), 3,89 (t, 1H), 3,71-3,64 (m, 1 H), 3,18-3,11 (m, 1 H), 3,04-2,97 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,02-1,94 (m, 1 H), 1,88-1,79 (m, 1 H).	A
815		403,1	404,2	3,19	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,68 (m, 1 H), 7,55-7,52 (m, 1 H), 7,35-7,31 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,1 Hz, 1 H), 4,55 (t, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,3 Hz, 1 H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,76-2,69 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,14-2,05 (m, 1 H), 1,73-1,65 (m, 1 H).	A
816		403,1	404,3	3,26	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,68 (m, 1 H), 7,55-7,52 (m, 1 H), 7,35-7,31 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,1 Hz, 1 H), 4,55 (t, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,3 Hz, 1 H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,76-2,69 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,14-2,05 (m, 1 H), 1,73-1,65 (m, 1 H).	D
817		403,1	404,3	3,26	(CD ₃ OD) δ: 7,70-7,65 (m, 1 H), 7,34-7,28 (m, 3 H), 7,21-7,16 (m, 1 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,48 (dd, <i>J</i> = 12,1, 3,5 Hz, 1 H), 3,89 (t, 1H), 3,71-3,64 (m, 1 H), 3,18-3,11 (m, 1 H), 3,04-2,97 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,02-1,94 (m, 1 H), 1,88-1,79 (m, 1 H).	A

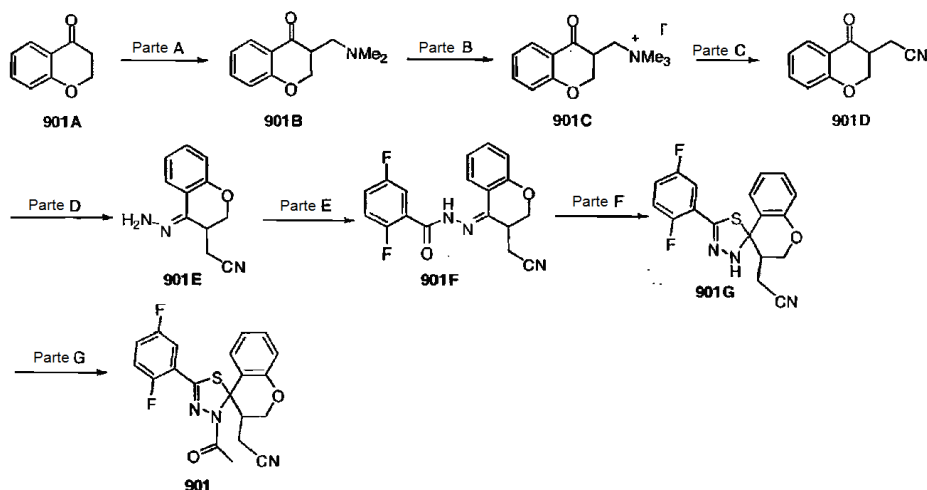
Se contempla que los siguientes compuestos representan ejemplos no limitantes adicionales de compuestos de la invención que pueden fabricarse, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento anterior:

ID. del Comp.	Estructura	ID. del Comp.	Estructura
818		819	

5

. y.

Ejemplo 901:



Parte A:

- 5 A una solución de 4-cromanona **901A** (20 g, 135,0 mmol) y Dimetil amina (11,0 g, 135,0 mmol) en Etanol (40 ml) en un recipiente de alta presión de 150 ml se le añadieron HCl 4 N para mantener el pH a aproximadamente 2 y paraformaldehído (12,2 g, 135,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de la eliminación del disolvente, la solución se lavó con cloruro de dimetilo (50 ml), NaHCO₃ Sat. (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y después el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el aceite **901 B** (21,0 g, 78 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte B:

- 15 A una solución de **901B** (21 g, 102,4 mmol) en Acetona (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió yoduro de metilo (12,7 ml, 204,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Mucho sólido de color blanco precipitó. La solución se filtró, y después los sólidos se lavaron con éter etílico para proporcionar **901C** (24 g, 68 %).

20 Parte C:

- A una solución turbia de **901C** (5 g, 14,41 mmol) en DMSO (40 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió cianuro potásico (1,2 g, 18,7 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, y después se añadieron 20 ml de agua para inactivarla. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó in isco (acetato de etilo al 20 % en hexanos) para proporcionar **901D** (1,2 g, 64 %).

Parte D:

- 30 A una solución de **901D** (2,0 g, 10,7 mmol) y hidrazina monohidrato (1,6 ml, 32,05 mmol) en Etanol (40 ml) se le añadió ácido acético (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con NaHCO₃ sat. (100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y después el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el aceite **901E** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Parte E:

- A una solución de **901E** (2,1 g, 10,7 mmol) en THF (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió piridina (1,04 ml, 12,8 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y después se añadió una solución de cloruro de 2,5-difluorobenoilo (1,46 ml, 11,8 mmol) en THF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a baja temperatura durante 40 minutos y se elevó a ta durante 1 h. Mucho sólido de color blanco precipitó. El disolvente se evaporó y se añadió etanol (10 ml) para la solidificación. La solución se filtró, y después el sólido se lavó con éter etílico para proporcionar **901F** (2,5 g, 89 %).

45 Parte F-G:

- A una solución de **901F** (300 mg, 0,88 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron P₂S₅ (500 mg, 1,12 mmol) y HMDO (1,5 ml, 7,05 mmol). La reacción se calentó en microondas a 100 °C durante 25 minutos. La reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se pasó a través de un lecho de sílice para proporcionar el compuesto **901G** en forma de un

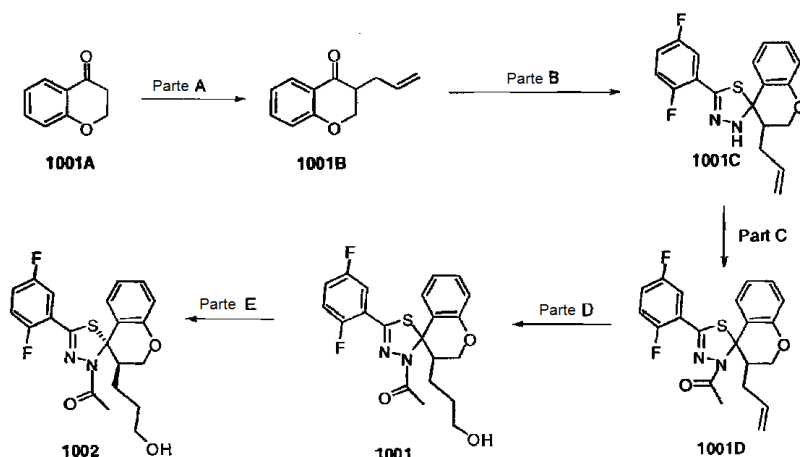
aceite de color amarillo. A una solución de **901G** en THF (5 ml) se le añadieron AcCl (1 ml), DIEA (0,6 ml, 4,3 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) que después se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **901**, t_R de HPLC-MS = 5,93 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₀H₁₅F₂N₃O₂S 399,09, LCMS observado m/z 400,0 (M+H). La separación por HPLC quiral proporcionó los isómeros 902-905.

5

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
902		399,1	400,1	5,97	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,67 (m, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,33-7,29 (m, 2 H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,84 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J = 11,3, 9,4 Hz, 1 H), 4,34 (dd, J = 11,0, 3,9 Hz, 1 H), 3,04-2,99 (m, 1 H), 2,91 (dd, J = 17,2, 6,2 Hz, 1 H), 2,75 (dd, J = 17,2, 7,0 Hz, 1 H), 2,39 (s, 3 H)	A
903		399,1	400,1	5,97	(CDCl ₃) δ: 7,63-7,59 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,31-7,14 (m, 3 H), 6,97 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 10,9, 9,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 11,3, 3,9 Hz, 1 H), 2,94-2,90 (m, 1 H), 2,80 (dd, J = 16,8, 5,1 Hz, 1 H), 2,54 (dd, J = 17,2, 9,4 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H)	A
904		399,1	400	5,98	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,67 (m, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,33-7,29 (m, 2 H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,84 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J = 11,3, 9,4 Hz, 1 H), 4,34 (dd, J = 11,0, 3,9 Hz, 1 H), 3,04-2,99 (m, 1 H), 2,91 (dd, J = 17,2, 6,2 Hz, 1 H), 2,75 (dd, J = 17,2, 7,0 Hz, 1 H), 2,39 (s, 3 H)	C
905		399,1	400	5,98	(CDCl ₃) δ: 7,63-7,59 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,14 (m, 3 H), 6,97 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 10,9, 9,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 11,3, 3,9 Hz, 1 H), 2,94-2,90 (m, 1 H), 2,80 (dd, J = 16,8, 5,1 Hz, 1 H), 2,54 (dd, J = 17,2, 9,4 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H)	D
906		383,09	384,09	4,02		A
907		383,09	384,09	4,13		A

10 Ejemplo 1001



Parte A:

5 A una solución de 1 (10,0 g, 67,5 mmol), alcohol alílico (13,8 ml, 202,5 mmol) y xileno (80 ml) en un tubo sellable se le añadieron 2,2-dimetoxipropano (12,4 ml, 101,3 mmol), ácido p-toluenosulfónico (2 g, 11,5 mmol) y 3 Å de tamices moleculares (10 g). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 200 °C durante una noche. Después de que la mezcla de reacción se enfriase, los sólidos se filtraron. La solución se concentró y se purificó por
10 cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **1001B** (4,5 g, 35 %).

Parte B:

A una solución del compuesto **1001B** (4,4 g, 23,4 mmol) en EtOH (60 ml) se le añadió tiolhidrazida (7,9 g, 35,1 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y después se purificó
15 por cromatografía en columna para obtener el compuesto **1001C** en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa. t_R de HPLC-MS = 2,50 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₁₆F₂N₂O₂S 358,10, LCMS observado m/z 359,1 (M+H).

Parte C:

20 Una mezcla del compuesto **1001C** (7 g, 19,55 mmol), anhídrido acético (3,0 ml, 29,4 mmol) y piridina (5 ml ,61,9 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y después se lavó con NaHCO₃ sat. (100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se
25 purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **1001D** en forma de un sólido de color blanco (6,9 g, 88 %). t_R de HPLC-MS = 2,57 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₁H₁₈F₂N₂O₂S 400,11, LCMS observado m/z 401,1 (M+H).

Parte D:

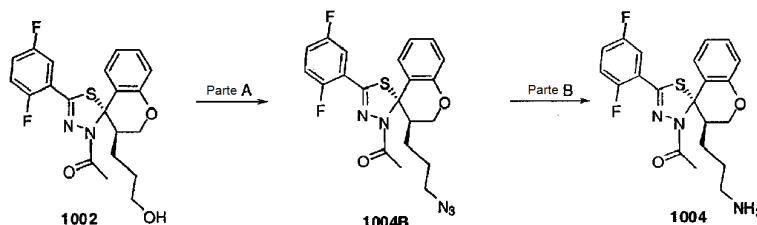
30 A una solución del compuesto **1001D** (700 mg, 1,75 mmol) en THF (2 ml) se le añadió una solución 0,5 M de 9-BBN THF (25 ml, 12,5 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a ta durante 2 h, se añadió NaOH 1 N (5 ml) seguido de la adición de H₂O₂ al 35 % en peso en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h más. se
35 inactivó por HCl 1 N a pH 1 y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto 1001 en forma de un sólido de color blanco (630,0 mg, 86 %). t_R de HPLC-MS = 2,10 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₁H₂₀F₂N₂O₃S 418,12, LCMS observado m/z 419,1 (M+H).

Parte E:

40 Los dos isómeros Trans se separaron usando una columna OD chiralcel (EtOH al 30 % en Hexs) para obtener el compuesto sólido de color blanco deseado 1002 en un primer pico y el compuesto **1003** en un segundo pico. t_R de HPLC-MS = 5,46 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₁H₂₀F₂N₂O₃S 418,12, LCMS observado m/z
45 419,2 (M+H).

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
1002		418,1	419,2	5,5	(CDCl ₃) δ: 7,63-7,58 (m, 1 H), 7,52-7,49 (m, 1 H), 7,21-7,13 (m, 3 H), 6,97-6,91 (m, 1 H), 6,85-6,83 (m, 1 H), 4,62-4,55 (m, Hz, 1 H), 4,37 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,26-4,19 (m, 1 H), 4,11 (s a, 1 H), 3,71 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 2,58-2,41 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,10-1,58 (m, 3 H), 1,42-1,33 (m, 1 H)	A
1003		418,1	419,2	5,5	(CDCl ₃) δ: 7,63-7,58 (m, 1 H), 7,52-7,49 (m, 1 H), 7,21-7,13 (m, 3 H), 6,97-6,91 (m, 1 H), 6,85-6,83 (m, 1 H), 4,62-4,55 (m, Hz, 1 H), 4,37 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,26-4,19 (m, 1 H), 4,11 (s a, 1 H), 3,71 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 2,58-2,41 (m, 1H), 2,39 (s, 3 H), 2,10-1,58 (m, 3 H), 1,42-1,33 (m, 1 H)	D

Ejemplo 1004



5

Parte A:

10 A una solución de **1002** (160,0 mg, 0,38 mmol) en tolueno seco (5 ml) se le añadieron polímero-trifenilfosfina (3 mmol/g, 191,0 mg, 0,57), DIAD (0,115 ml, 0,57) y DPPA (157,0 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después de los sólidos se filtraron, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **1004B** (60,0 mg, 37 %).

Parte B:

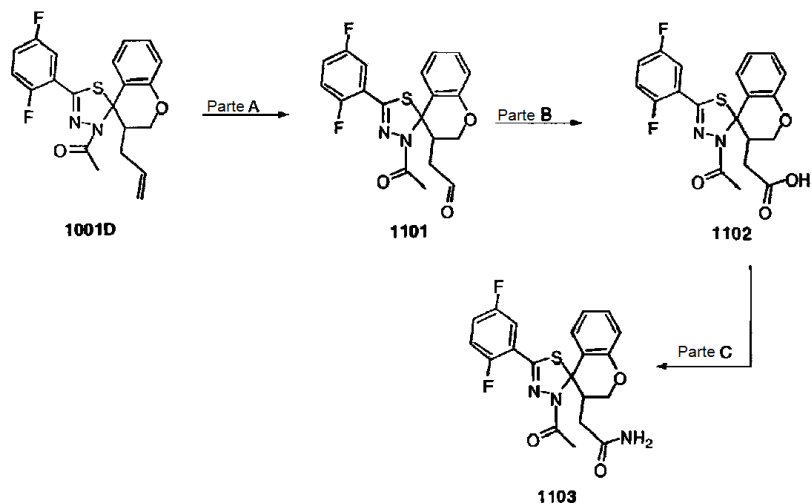
15

Una mezcla de **1004B** (60 mg, 0,14 mmol) y polímero-trifenilfosfina (130 mg) en Tolueno (5 ml) se agitó a 120 °C durante 15 min y después se añadió agua (1 ml). Después de agitar la mezcla resultante durante 40 min más, los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar HCl sólido de color blanco **1004** (22,8 mg, 38 %). t_R de HPLC-MS = 4,18 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₁H₂₁F₂N₃O₂S 417,13, LCMS observado m/z 418,3 (M+H).

20

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
1004		417,1	418,3	4,21	(CD ₃ OD) δ: 7,71-7,67 (m, 1 H), 7,51 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,34-7,29 (m, 2 H), 7,20-7,16 (m, 1 H), 6,95-6,91 (m, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,52 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,28 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,01-2,91 (m, 2 H), 2,61-2,57 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 1,94-1,70 (m, 3 H), 1,48-1,35 (m, 1 H)	A
1005		417,1	418,3	4,11	(CD ₃ OD) δ: 7,71-7,67 (m, 1 H), 7,51 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,34-7,29 (m, 2 H), 7,20-7,16 (m, 1 H), 6,95-6,91 (m, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,52 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,28 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,01-2,91 (m, 2 H), 2,61-2,57 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 1,94-1,70 (m, 3 H), 1,46-1,35 (m, 1 H)	B

Ejemplo 1101:



5 Parte A:

Una mezcla del compuesto **1001D** (200,0 mg, 0,5 mmol), 2,6-lutidina (0,23 ml, 2,0 mmol) y O_3O_4 al 2,5 % en *t*-BuOH (0,41 ml, 0,01 mmol) en una solución de dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y después se añadió $NaIO_4$ (515,0 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 horas. Se añadieron $NaHCO_3$ sat. y acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **1101** (160,0 mg, 80 %). t_R de HPLC-MS = 4,4 min ($UV_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $C_{20}H_{16}F_2N_2O_3S$ 402,08, LCMS observado m/z 403,1 (M+H).

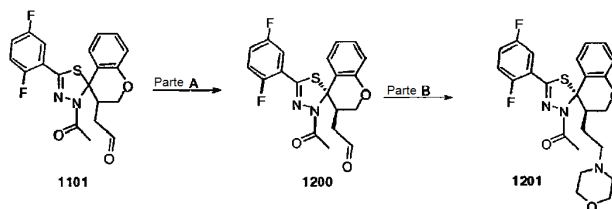
15 Parte B:

Una solución del compuesto **1101** (140,0 mg, 0,35 mmol) y $NaClO_2$ (47,0 mg, 0,52 mmol) en una solución de *t*-BuOH (3,5 ml), dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a ta durante 2 días. La solución se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar el ácido **1102** (100,0 mg, 68 %). t_R de HPLC-MS = 5,29 min ($UV_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $C_{20}H_{16}F_2N_2O_4S$ 418,08, LCMS observado m/z 419,2 (M+H).

Parte C:

A una solución de **1103** (90,0 mg, 0,22 mmol), TEA (0,06 ml, 0,43 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron EDCI (49,5 mg, 0,26 mmol) y NH_4Cl (23,0 mg, 0,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 horas. Se añadieron $NaHCO_3$ sat. y acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, y la solución se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar **18** (1,4 mg, 1,6 %). t_R de HPLC-MS = 4,87 min ($UV_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $C_{20}H_{17}F_2N_3O_3S$ 417,10, LCMS observado m/z 418,1 (M+H).

30 Ejemplo 1201:



35 Parte A:

Los cuatro isómeros de **1101** se separaron usando una columna Chiralpak AD (EtOH al 40 % en Hexs) para obtener el sólido de color blanco deseado **1200** en el segundo pico.

40 Parte B:

A una solución de morfolina (11,2 mg, 0,14 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se le añadieron 4 Å de tamices moleculares (200 mg), aldehído **1200** (55,0 mg, 0,14 mmol), ácido acético (1 gota) y triacetoxiborohidruro sódico

(89,0 mg, 0,42 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Se añadieron NaHCO_3 sat. y acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , y la solución se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto **1201** en forma de una sal HCl de color blanco (24,6 mg, 34 %). t_R de HPLC-MS = 3,41 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 473,16, LCMS observado m/z 474,1 (M+H).

5

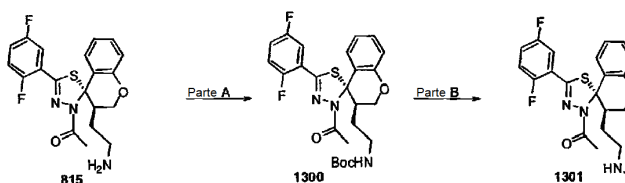
Los siguientes compuestos en la Tabla **1201** se sintetizaron usando este procedimiento:

Tabla 1201

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC ₅₀ (nM)
1201		473,2	474,2	3,44	(CD ₃ OD) δ : 7,74-7,70 (m, 1 H), 7,52 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,35-7,31 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 4,58 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,27 (dd, J = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 4,05-4,01 (m, 2 H), 3,77-3,70 (m, 2 H), 3,54-3,33 (m, 4 H), 3,16-3,12 (m, 2 H), 2,75-2,70 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,23-2,15 (m, 1 H), 1,88-1,79 (m, 1 H)	A
1202		431,1	432,2	4,23	(CD ₃ OD) δ : 7,73-7,67 (m, 1 H), 7,54 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,35-7,31 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,98-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,56 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,28 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1 H), 3,21-3,03 (m, 4 H), 2,73-2,71 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,15-2,07 (m, 1 H), 1,76-1,66 (m, 1 H), 1,27 (t, J = 7,4 Hz, 3 H)	A
1203		445,2	446,3	4,32	(CD ₃ OD) δ : 7,72-7,68 (m, 1 H), 7,54 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,35-7,31 (m, 2 H), 7,23-7,18 (m, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,56 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,29 (dd, J = 11,3, 4,7 Hz, 1H), 3,38-3,31 (m, 1 H), 3,27-3,11 (m, 2 H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,76-1,66 (m, 1 H), 1,33-1,29 (m, 6 H)	A

10

Ejemplo 1301:



15 Parte A:

A una solución del compuesto **815** (3,0 g, 7,4 mmol) en THF (40 ml) y H_2O (10 ml) se le añadieron NaHCO_3 (1,3 g, 15,6 mmol) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,8 g, 8,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. Se añadieron NaHCO_3 sat. y acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , y la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **1300** (1,7 g, 45 %). t_R de HPLC-MS = 2,4 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 503,17, LCMS observado m/z 504,1 (M+H).

20

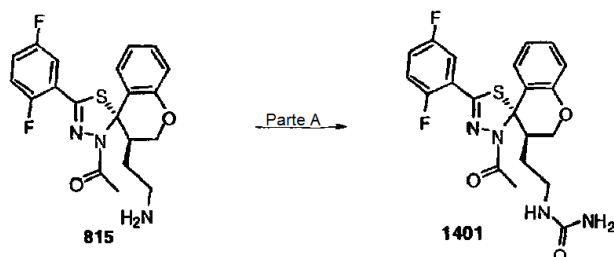
Parte B:

A una solución del compuesto **1300** (100 mg, 0,2 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (60 %, 18 mg, 0,45 mmol). Después de agitar la mezcla a ta durante 30 min, se añadió yoduro de metilo (0,1 ml, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y después los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO_3 Sat. y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado que después se trató con TFA (1 ml) durante 10 min. La solución se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar la sal HCl de color blanco del compuesto **1301** (6,6 mg, 7,3 %). t_R de HPLC-MS = 3,89 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula

30

C₂₁H₂₁F₂N₃O₂S 417,13, LCMS observado m/z 418,2 (M+H).

Ejemplo 1401:



5

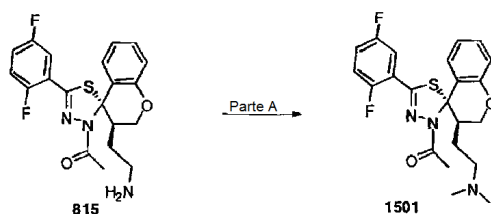
Parte A:

Una mezcla de amina **815** (130,0 mg, 0,32 mmol) y cianato potásico (230,0 mg, 2,8 mmol) en EtOH (2 ml) y H₂O (5 ml) se calentó a 100 °C en el microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto **1401** (64,8 mg, 45 %). t_R de HPLC-MS = 4,71 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₁H₂₀F₂N₄O₃S 446,12, LCMS observado m/z 447,2 (M+H).

10

Ejemplo 1501:

15



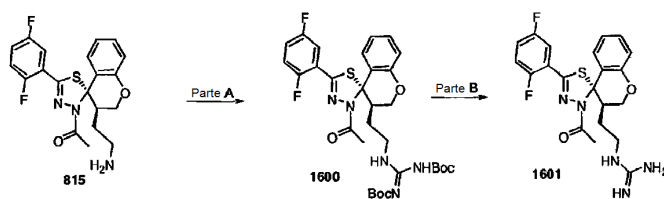
Parte A:

A una solución de amina **815** (50,0 mg, 0,12 mmol), formaldehído al 37 % en agua (1 ml) en una solución de dioxano (2 ml) y agua (2 ml) se le añadieron HOAc (2 ml) y gránulos de cinc (200 mg, 3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y después se calentó a 35 °C durante 4 h. Los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto **1501** (5,0 mg, 10 %). t_R de HPLC-MS = 4,20 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₂H₂₃F₂N₃O₂S 431,15, LCMS observado m/z 432,2 (M+H).

20

25

Ejemplo 1601:



Parte A-B:

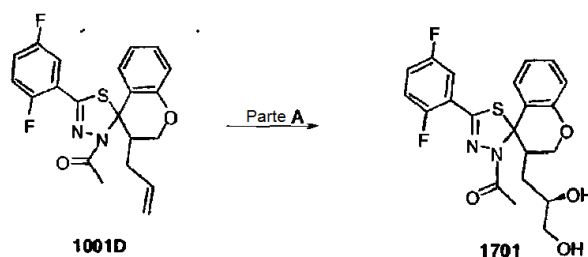
A una solución de sal HCl del compuesto **815** (150,0 mg, 0,34 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron N,N-bis(terc-butoxi carbonil) tiourea (123,0 mg, 0,44 mmol) y NEt₃ (0,17 ml, 1,2 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de mercurio (II) (129,0 mg, 0,48 mmol) en una atmósfera de Ar. La suspensión se calentó a ta y se agitó durante una noche. Los sólidos se filtraron a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado **1600** (150,0 mg, 68 %), que después se trató con TFA (1 ml) durante 15 min. La solución se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar **1601** de color blanco (22,5 mg, 15 %). t_R de HPLC-MS = 4,07 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₁H₂₁F₂N₅O₂S 445,14, LCMS observado m/z 446,2 (M+H).

30

35

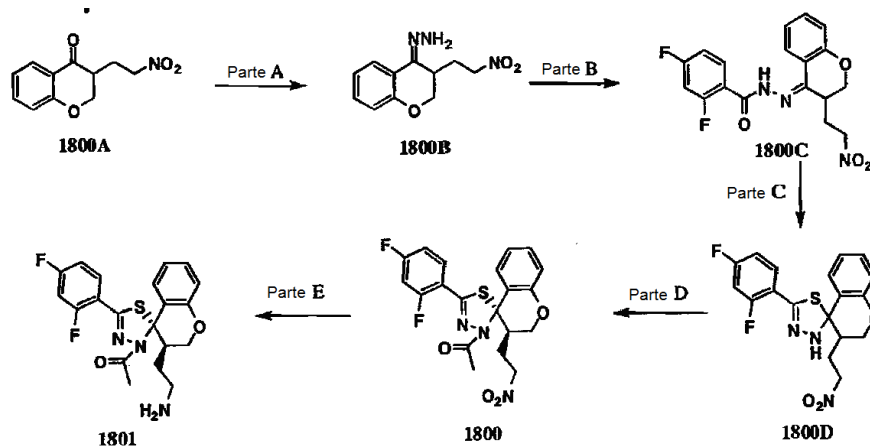
40

Ejemplo 1701:



Un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con agua (5 ml) se enfrió a 0 °C, se añadieron posteriormente ferricianuro potásico (III) (1,2 g, 3,6 mmol), K₂CO₃ (863,0 mg, 6,3 mmol) y metanosulfonamida (131,0 mg, 1,4 mmol) seguido de tetraóxido de osmio al 2,5 % en peso en *t*-BuOH (0,78 ml, 0,06 mmol), (DHQ)₂PHAL, compuesto **1001 D** (500,0 mg, 1,3 mmol) y *t*-BuOH. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a baja temperatura durante una noche. Los sólidos se filtraron a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **1701** en forma de un sólido de color blanco (440,0 mg, 81 %). *t*_R de HPLC-MS = 4,93 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₁H₂₀F₂N₂O₄S 434,11, LCMS observado *m/z* 435,1 (M+H).

Ejemplo 1801:



15 Parte A:

Una mezcla de cetona **1800A** (preparada a partir del mismo procedimiento como **801B** en el ejemplo **801**, 1,0 g, 4,5 mmol) hidrazina hidrato (1,1 ml, 55 mmol) y HOAc (5 gotas) en EtOH (5 ml) se calentó a 100 °C en el microondas durante 20 min. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró para dar el compuesto **1800B** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Parte B:

A una solución enfriada con hielo del compuesto **1800B** (528,8 mg, 2,3 mmol) y piridina (0,22 ml, 2,7 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de cloruro de 2,4-difluorobenoilo (469,4 mg, 2,5 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas y la formación de producto se confirmó por análisis por LC-MS. El disolvente se evaporó y se añadió etanol (5 ml) para solidificar el producto que se filtró y se lavó con éter etílico para obtener el compuesto **1800C** en forma de un sólido de color pálido (500,0 mg, 58 %).

Parte C:

A una solución del compuesto **1800C** (500 mg, 1,3 mmol) en THF (5 ml) se le añadió P₂S₅ (889,0 mg, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Los sólidos se filtraron y el compuesto **1800D** y el filtrado se usó directamente para la siguiente etapa.

Parte D:

Una mezcla del compuesto **1800D** (1,33 mmol), anhídrido acético (0,27 ml, 2,7 mmol) y piridina (0,33 ml, 4,0 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ Sat. y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se

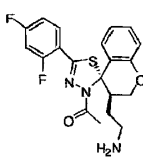
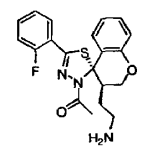
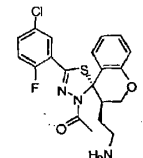
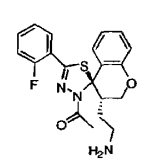
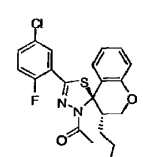
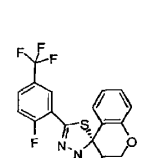
concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los compuestos deseados. Los cuatro isómeros se separaron usando una columna chiralcel OD (Etanol al 100 %) para obtener el compuesto sólido de color blanco deseado **1800** en un primer pico (180,0 mg, 31 %). t_R de HPLC-MS = 2,1 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₀H₁₇F₂N₃O₄S 433,09, LCMS observado m/z 434,2 (M+H).

5

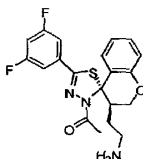
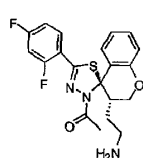
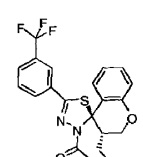
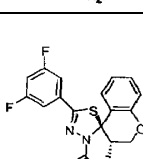
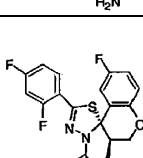
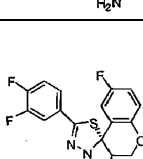
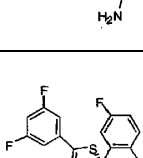
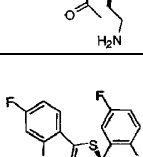
Parte E:

Una mezcla del compuesto **1800** (180,0 mg, 0,42 mmol), polvo de cinc (500,0 mg, 7,6 mmol) y HOAc (1 ml) en EtOH (20 ml) se agitó durante 3 h. Los sólidos se filtraron a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto deseado **1801** (71,6 mg, 42 %). t_R de HPLC-MS = 3,98 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₀H₁₉F₂N₃O₄S 403,12, LCMS observado m/z 404,2 (M+H).

10

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
1801		403,1	404,2	3,98	(CD ₃ OD) δ: 8,03-7,97 (m, 1 H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,22-7,13 (m, 3 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 4,56 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,76-2,69 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H)	A
1802		385,1	386,2	3,91	(CD ₃ OD) δ: 7,95 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,57-7,51 (m, 2 H), 7,34-7,16 (m, 3 H), 6,94 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,2, Hz, 1 H), 4,55 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,74-2,69 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,15-2,07 (m, 1 H), 1,77-1,67 (m, 1 H)	A
1803		419,1	420,2	4,2	(CD ₃ OD) δ: 7,94 (dd, J = 6,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,59-7,53 (m, 2 H), 7,31 (dd, J = 10,5, 9,0 Hz, 1 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 4,55 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,76-2,68 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,73-1,64 (m, 1 H)	A
1804		385,1	386,2	3,91	(CD ₃ OD) δ: 7,95 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,57-7,51 (m, 2 H), 7,34-7,16 (m, 3 H), 6,94 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,2, Hz, 1 H), 4,55 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,74-2,69 (m, 1 H). 2,38 (s, 3 H). 2,15-2,07 (m, 1 H), 1,77-1,67 (m, 1 H)	D
1805		419,1	420,2	4,18	(CD ₃ OD) δ: 7,94 (dd, J = 6,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,59-7,53 (m, 2 H), 7,31 (dd, J = 10,5, 9,0 Hz, 1 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 4,55 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,76-2,68 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,73-1,64 (m, 1 H)	D
1806		453,1	454,2	4,35	(CD ₃ OD) δ: 8,22 (dd, J = 6,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,93-7,89 (m, 1 H), 7,57 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 10,5, 9,4 Hz, 1 H), 7,23-7,18 (m, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1 H), 4,56 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,27 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,77-2,65 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,75-1,65 (m, 1 H)	A

1807		453,1	454,2	4,4	(CO ₃ OD) δ: 8,22 (dd, <i>J</i> = 6,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,93-7,89 (m, 1 H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 10,5, 9,4 Hz, 1 H), 7,23-7,18 (m, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,2 Hz, 1 H), 4,56 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,77-2,65 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,75-1,65 (m, 1 H)	D
1808		367,1	368,3	3,89	(CD ₃ OD) δ: 7,77-7,75 (m, 2 H), 7,54-7,48 (m, 4 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 7,21-7,17 (m, 1 H), 6,96-6,92 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,57 (t, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 11,3, 4,7 Hz, 1H), 3,14-3,04 (m, 2 H), 2,77-2,74 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,75-1,66 (m, 1 H)	A
1809		367,1	368,2	3,89	(CD ₃ OD) δ: 7,77-7,75 (m, 2 H), 7,54-7,48 (m, 4 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 7,21-7,17 (m, 1 H), 6,96-6,92 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,57 (t, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 11,3, 4,7 Hz, 1 H), 3,14-3,04 (m, 2 H), 2,77-2,74 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,75-1,66 (m, 1 H)	D
1810		385,1	386,3	3,99	(CD ₃ OD) δ: 7,56-7,50 (m, 4 H), 7,32-7,27 (m, 1 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,96-6,92 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 4,56 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,17-3,01 (m, 2 H), 2,79-2,72 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,75-1,66 (m, 1 H)	A
1811		385,1	386,3	3,98	(CD ₃ OD) δ: 7,56-7,50 (m, 4 H), 7,32-7,27 (m, 1 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,96-6,92 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 4,56 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,17-3,01 (m, 2 H), 2,79-2,72 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1 H)	D
1812		401,1	402,2	4,26	(CD ₃ OD) δ: 7,87 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1 H), 7,67-7,64 (m, 1 H), 7,57-7,48 (m, 3 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,56 (t, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,17-3,01 (m, 2 H), 2,79-2,71 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,12-2,04 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H)	A
1813		401,1	402,3	4,25	(CD ₃ OD) δ: 7,87 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1 H), 7,67-7,64 (m, 1 H), 7,57-7,48 (m, 3 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,56 (t, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,17-3,01 (m, 2 H), 2,79-2,71 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,12-2,04 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H)	D
1814		435,1	436,2	4,35	(CD ₃ OD) δ: 8,00 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 H), 7,73 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,95 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,6, 1,2 Hz, 1 H), 4,56 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,28 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,2 Hz, 1 H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,81-2,74 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,14-2,03 (m, 1 H), 1,76-1,66 (m, 1 H)	A

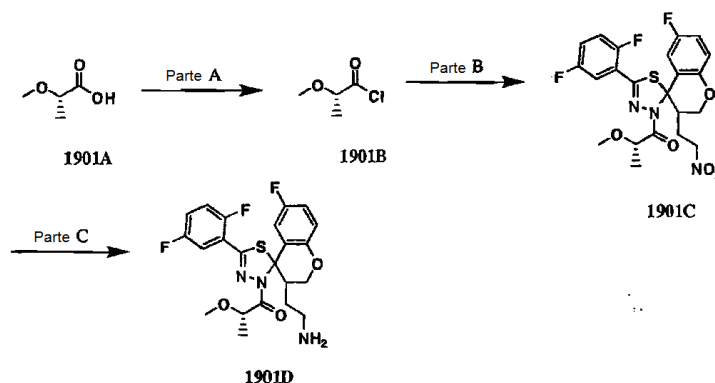
1815		403,1	404,2	4,06	(CD ₃ OD) δ: 7,53 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,41-7,36 (m, 2 H), 7,22-7,16 (m, 2 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 4,55 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,18-3,01 (m, 2 H), 2,79-2,65 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H)	A
1816		403,1	404,2	3,99	(CD ₃ OD) δ: 8,03-7,97 (m, 1 H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,22-7,13 (m, 3 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 4,56 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,76-2,69 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H)	D
1817		435,1	436,3	4,31	(CD ₃ OD) δ: 8,00 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 H), 7,73 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 6,95 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,6, 1,2 Hz, 1 H), 4,56 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,28 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,2 Hz, 1H), 3,18-3,02 (m, 2 H), 2,81-2,74 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,14-2,03 (m, 1 H), 1,76-1,66 (m, 1 H)	D
1818		403,1	404,2	4,03	(CD ₃ OD) δ: 7,53 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,41-7,36 (m, 2 H), 7,22-7,16 (m, 2 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 4,55 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,18-3,01 (m, 2 H), 2,79-2,65 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H)	D
1819		421,1	422,3	3,93	(CD ₃ OD) δ: 8,04-7,98 (m, 1 H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 9,4, 3,1 Hz, 1 H), 7,21-7,13 (m, 2 H), 6,99-6,95 (m, 1 H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 9,4, 4,7 Hz, 1 H), 4,52 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,18-3,01 (m, 2 H), 2,75-2,65 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H)	A
1820		421,1	422,3	3,98	(CD ₃ OD) δ: 7,78-7,74 (m, 1 H), 7,57-7,53 (m, 1 H), 7,47-7,40 (m, 1 H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,00-6,95 (m, 1 H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 9,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,51 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,17-3,01 (m, 2 H), 2,75-2,70 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,10-2,01 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H)	A
1821		421,1	422,2	4,09	(CD ₃ OD) δ: 7,42-7,38 (m, 2 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 9,5, 3,1 Hz, 1 H), 7,23-7,17 (m, 1 H), 7,01-6,83 (m, 1 H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 9,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,51 (t, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 11,3, 4,7 Hz, 1H), 3,17-3,01 (m, 2 H), 2,75-2,70 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,73-1,64 (m, 1 H)	A
1822		421,1	422,2	4,04	(CD ₃ OD) δ: 8,04-7,98 (m, 1 H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 9,4, 3,1 Hz, 1 H), 7,21-7,13 (m, 2 H), 6,99-6,95 (m, 1 H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 9,4, 4,7 Hz, 1 H), 4,52 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1 H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,18-3,01 (m, 2 H), 2,75-2,65 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H)	D

1823		421,1	422,3	4,11	(CD ₃ OD) δ: 7,76-7,74 (m, 1 H), 7,57-7,53 (m, 1 H), 7,47-7,40 (m, 1 H), 7,26 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,00-6,95 (m, 1 H), 6,84 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,51 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,17-3,01 (m, 2 H), 2,75-2,70 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,10-2,01 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H)	D
1824		421,1	422,2	4,10	(CD ₃ OD) δ: 7,42-7,38 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 9,5, 3,1 Hz, 1 H), 7,23-7,17 (m, 1 H), 7,01-6,83 (m, 1 H), 6,84 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,51 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 11,3, 4,7 Hz, 1H), 3,17-3,01 (m, 2 H), 2,75-2,70 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,73-1,64 (m, 1 H)	D

Se contempla que el siguiente compuesto representa un ejemplo no limitante adicional de un compuesto de la invención que puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente:

ID. del Comp.	Estructura
1825	

5

Ejemplo 1901:

10 Parte A:

Se añadió cloruro de oxalilo (560 µl, 6,4 mmol) a una solución enfriada con hielo en agitación de ácido (S)-(-)-2-metoxipropiónico (**1901A**, 668 mg, 6,4 mmol) y DMF (2 gotas) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Los volátiles se retiraron al vacío, y el cloruro de ácido resultante se usó como **1901B** en bruto en la siguiente etapa.

15

Parte B:

Se añadió lentamente una solución del compuesto **1901B** (6,4 mmol) en DCM (5 ml) a una mezcla en agitación enfriada con hielo del compuesto **801C** del ejemplo **801** (1,75 g, 4,28 mmol) y piridina (1,04 ml, 12,83 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La formación del producto se confirmó por LC-MS. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N, y se extrajo con DCM. El secado sobre sulfato de magnesio y la purificación por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de éter de petróleo (del 0 al 100 %)/DCM/acetato de etilo proporcionaron una separación diastereomérica del compuesto **1901C** (1,5 g, 71 %). t_R de HPLC-MS = 2,07 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₂H₂₀F₃N₃O₅S 495,1, LCMS observado m/z 496,1 (M+H). El compuesto **1901C** se sometió a HPLC quiral (ChiralPak AD 50 x 500 mm 20 µ, 30:70 de hexano/etanol) para proporcionar los isómeros trans en forma de sólidos de color blanco.

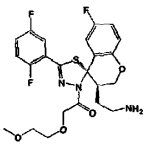
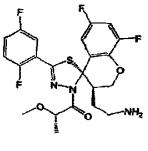
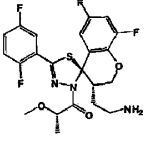
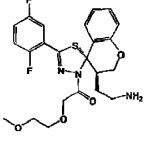
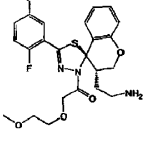
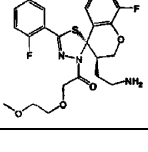
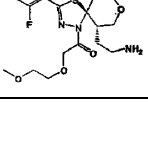
25

Parte C:

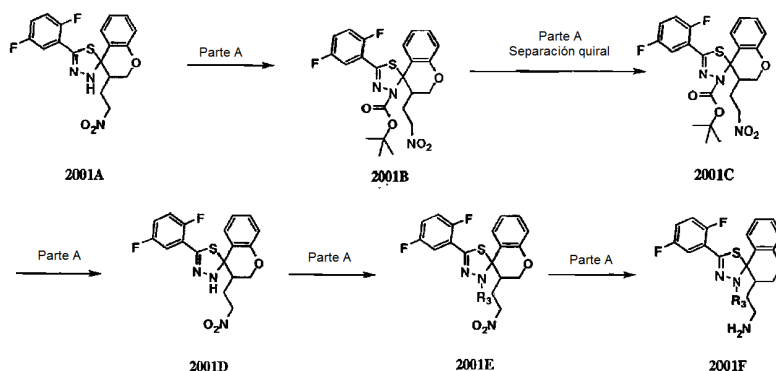
Una mezcla que contiene el compuesto **1901C** (360 mg, 0,73 mmol) y polvo de cinc (720 mg) en etanol (15 ml) y ácido acético (1,5 ml) se agitó durante a temperatura ambiente durante 16 horas. La formación del producto se confirmó por LC-MS. La mezcla de reacción se filtró pasando a través de celite, se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **1901** en forma de un sólido de color blanco (140,7 mg, 42 %).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
1901		465,1	466,1	3,70	(CD ₃ OD) δ 7,72-7,66 (m, 1 H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 9,4, 3,16 Hz, 1H), 7,03-6,97 (ddd, <i>J</i> = 16,4, 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,89-6,84 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 4,73-4,67 (c, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,55 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 4,32-4,26 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,47 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H).	D
1902		465,1	466,1	3,73	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,66 (m, 1 H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 9,4, 3,16 Hz, 1H), 7,03-6,97 (ddd, <i>J</i> = 16,4, 7,8, 3,1 Hz, 1H), 6,88-6,84 (dd, <i>J</i> = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 4,81-4,75 (c, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,61 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 4,33-4,27 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,20-3,03 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,33 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	A
1903		465,1	466,1	4,04	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,66 (m, 1 H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 9,4, 3,16 Hz, 1H), 7,03-6,97 (ddd, <i>J</i> = 16,4, 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,89-6,84 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 4,73-4,67 (c, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,55 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 4,32-4,26 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,47 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H).	D
1904		465,1	466,1	4,07	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,66 (m, 1 H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 9,4, 3,16 Hz, 1H), 7,03-6,97 (ddd, <i>J</i> = 16,4, 7,8, 3,1 Hz, 1H), 6,88-6,84 (dd, <i>J</i> = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 4,81-4,75 (c, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,61 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 4,33-4,27 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,20-3,03 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,33 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	A
1905		495,1	496,1	4,03	(CD ₃ OD) δ: 7,74-7,68 (m, 1 H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,03-6,97 (ddd, <i>J</i> = 17,2, 7,8, 3,1 Hz, 1H), 6,88-6,83 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 4,71-4,51 (m, 3H), 4,32-4,26 (dd, <i>J</i> = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19-3,00 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H).	D

1906		495,1	496,1	4,03	(CD ₃ OD) δ: 7,74-7,68 (m, 1 H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,03-6,97 (ddd, <i>J</i> = 17,2, 7,8, 3,1 Hz, 1H), 6,88-6,83 (dd, <i>J</i> = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 4,71-4,51 (m, 3H), 4,32-4,26 (dd, <i>J</i> = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19-3,00 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H).	A
1907		483,12	483,13	3,99	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,68(m, 1H), 7,39-7,34(m, 2H), 7,13-7,10(m, 1H), 7,03-7,0(m, 1H) 4,80-4,75(m, 1 H) 4,64(t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 4,4(dd, <i>J</i> = 11,7, 4,7 Hz, 1H), 3,36(s, 3H), 3,19-3,04(m, 2H), 2,84-2,77(m, 1H), 2,15-2,06(m, 1H), 2,15-2,06(m, 1H), 1,72-1,62(m, 1H), 1,32(d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H).	A
1908		483,12	484,12	4,11	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,68(m, 1H), 7,39-7,34(m, 2H), 7,13-7,10(m, 1H), 7,03-7,0(m, 1H) 4,60-4,75(m, 1H) 4,64(t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 4,4(dd, <i>J</i> = 11,7, 4,7 Hz, 1H), 3,36(s, 3H), 3,193,04(m, 2H), 2,84-2,77(m, 1H), 2,15-2,06(m, 1H), 2,15-2,06(m, 1H), 1,72-1,62(m, 1H), 1,32(d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H).	D
1909		477,15	478,15	3,85	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,68(m, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,36-7,32(m, 2H), 7,24-7,20(m, 1H), 6,97(t, <i>J</i> = 8,6, 1H), 6,84(d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 4,70-5,52(m, 3H), 4,30(dd, <i>J</i> = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,65-3,62(m, 2H), 3,53-3,51(m, 2H), 3,32(s, 3H), 3,18-3,02(m, 2H), 2,77-2,70(m, 1H), 2,11-2,03(m, 1H), 1,73-1,63(m, 1H).	A
1910		477,15	478,15	3,81	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,68(m, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,36-7,32(m, 2H), 7,24-7,20(m, 1H), 6,97(t, <i>J</i> = 8,6, 1H), 6,84(d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 4,70-5,52(m, 3H), 4,30(dd, <i>J</i> = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,65-3,62(m, 2H), 3,53-3,51(m, 2H), 3,32(s, 3H), 3,183,02(m, 2H), 2,77-2,70(m, 1H), 2,11-2,03(m, 1H), 1,73-1,63(m, 1H).	D
1911		513,52	514,52	4,03	(CD ₃ OD) δ: 7,74-7,70(m, 1H), 7,38-7,34(m, 2H), 7,21-7,19(m, 1H), 7,03-7,00(m, 1H) 4,71-4,57(m, 3H), 4,40(dd, <i>J</i> = 11,2, 4,4 Hz, 1H), 3,69-3,66(m, 2H), 3,56-3,54(m, 2H) 3,35(s, 3H), 3,19(m, 2H), 2,81-2,75(m, 1H), 2,10-2,04(m, 1H), 1,74-1,66(m, 1H).	A
1912		513,52	514,52	4,12	(CD ₃ OD) δ: 7,74-7,70(m, 1H), 7,38-7,34(m, 2H), 7,21-7,19(m, 1H), 7,03-7,00(m, 1H) 4,71-4,57(m, 3H), 4,40(dd, <i>J</i> = 11,2, 4,4 Hz, 1H), 3,69-3,66(m, 2H), 3,56-3,54(m, 2H) 3,35(s, 3H), 3,19(m, 2H), 2,81-2,75(m, 1H), 2,10-2,04(m, 1H), 1,74-1,66(m, 1H).	D

Ejemplo 2001:



5 Parte A:

A una solución de **2001A** (preparada en el mismo procedimiento que 801A del ejemplo 801) (1,51 g, 3,86 mmol) en DCM 20 ml a 0 °C se le añadieron DMAP (0,047 g, 0,384 mmol), DIEA (0,672 ml, 3,85 mmol) y (BOC)₂O (0,843 g, 3,86 mmol). La reacción se calentó hasta TA. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 N, la capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **2001B** (1,10 g, rendimiento del 58 %) en forma de un aceite de color amarillo. t_R de HPLC-MS = 2,261 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₃H₂₃F₂N₃O₅S 491,13, LCMS observado m/z 436,12 (M+H⁺Butilo).

15 Parte B:

Separación quiral: Columna Chiralcel OD con Hexano:Isopropanol/60:40 para proporcionar el isómero **2001C**.

20 Parte C:

En un vial, el compuesto **2001C** (0,10 g, 0,20 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 5 min. La reacción se concentró, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto **2001D** (0,054 g, 68 %) en forma de un aceite parduzco.

25 Parte D:

A una solución del compuesto **2001D** (1 equiv.) en DCM se enfrió a 0 °C y se le añadieron DIEA (1 equiv.) y cloruro de ácido apropiado (1 equiv.). Después de 1 h, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto **2001E**.

30 Parte E:

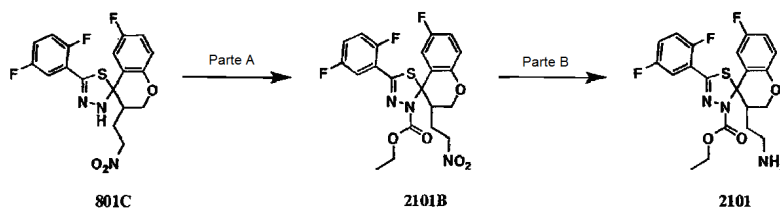
A una solución del compuesto **2001E** (0,052 g) en EtOH (2 ml) se le añadieron polvo de Zn (0,100 g) y ácido acético (0,200 ml). La reacción se agitó a TA durante una noche, se pasó a través de celite, se lavó con EtOH y se concentró. Se purificó por HPLC para dar el compuesto **2001**,

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
2001		421,11	422,12	3,90	(CD3OD) δ: 7,73-7,68(m, 1H), 7,57(dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,38-7,31(m, 2H), 7,26-7,21(m, 1H), 6,99(t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85(d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,52-5,23(m, 1H), 4,57(t, J = 10,9 Hz, 1H)4,32(dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H)3,18-3,30(m, 2H), 2,78-2,71(m, 1H), 2,11-2,03(m, 1H), 1,75-1,65(m, 1H), 1,15(d, J = 6,2 Hz, 1H).	A

2002		421,11	422,11	3,92	(CD ₃ OD) δ : 7,73-7,68(m, 1H), 7,57(dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,38-7,31(m, 2H), 7,26-7,21(m, 1H), 6,99(t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85(d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,52-5,23(m, 1H), 4,57(t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,18-3,30(m, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,11-2,03(m, 1H), 1,75-1,65(m, 1H), 1,15(d, J = 6,2 Hz, 1H).	A
2003		433,13	434,13	3,89	(CD ₃ OD) δ : 7,73-7,66(m, 1H), 7,54(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,30(m, 1H), 7,22(t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97(t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,64(d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62-4,42(m, 3H), 4,30(dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,37(s, 3H), 3,18-3,01(m, 2H), 2,78-2,70(m, 1H), 2,12-2,03(m, 1H), 1,73-1,63(m, 1H).	A
2004		433,13	434,13	3,87	(CD ₃ OD) δ : 7,73-7,66(m, 1H), 7,54(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,30(m, 1H), 7,22(t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97(t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84(d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62-4,42(m, 3H), 4,30(dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,37(s, 3H), 3,18-3,01(m, 2H), 2,78-2,70(m, 1H), 2,12-2,03(m, 1H), 1,73-1,63(m, 1H).	A
2005		439,10	440,10	4,14	(CD ₃ OD) δ : 7,77-7,72(m, 1H), 7,57(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,32(m, 2H), 7,26(t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,0(t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87(d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82(t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,53(t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,33(dd, J = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,19-3,03(m, 1H), 2,83-2,75(m, 1H), 2,13-2,05(m, 1H), 1,75-1,65(m, 1H).	A
2006		439,10	440,10	4,15	(CD ₃ OD) δ : 7,77-7,72(m, 1H), 7,57(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,32(m, 2H), 7,26(t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,0(t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87(d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82(t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,53(t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,33(dd, J = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,19-3,03(m, 1H), 2,83-2,75(m, 1H), 2,13-2,05(m, 1H), 1,75-1,65(m, 1H).	A
2007		447,14	448,14	3,97	(CD ₃ OD) δ : 7,70-7,66(m, 1H), 7,48(dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,38-7,34(m, 2H), 7,22(ddd, J = 15,6, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,0(t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84(d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,77(q, J = 7,0, 6,2 Hz, 1H), 4,66(t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,30(dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,35(s, 3H), 3,23-3,04(m, 2H), 2,80-2,73(m, 1H), 2,17-2,07(m, 1H), 1,73-1,63(m, 1H), 1,3(d, J = 7,0 Hz, 3H).	A
2008		447,14	448,14	3,97	(CD ₃ OD) δ : 7,70-7,66(m, 1H), 7,48(dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,38-7,34(m, 2H), 7,22(ddd, J = 15,6, 7,0 Hz, 1,6, 1H), 7,0(t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84(d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,77(c, J = 7,0, 6,2 Hz, 1H), 4,66(t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,30(dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,35(s, 3H), 3,23-3,04(m, 2H), 2,80-2,73(m, 1H), 2,17-2,07(m, 1H), 1,73-1,63(m, 1H), 1,3(d, J = 7,0 Hz, 3H).	A

Ejemplo 2101:



5 Parte A:

Se añadió lentamente una solución de cloroformato de etilo (82 μ l, 0,86 mmol) en THF (2 ml) durante 15 minutos a una mezcla en agitación enfriada con sal-agua-hielo (-10 °C) del compuesto **801C** (234 mg, 0,57 mmol) y *N*-metilmorfolina (94 μ l, 0,86 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a -10 °C, se inactivó mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El secado sobre sulfato de magnesio, la concentración y la purificación por cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución (del 0 al 100 %) de hexano/acetato de etilo proporcionaron la separación diastereomérica del compuesto **2101B** (178 mg, 65 %). t_R de HPLC-MS = 2,20 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₁H₁₈F₃N₃O₅S 481,1, LCMS observado m/z 482,0 (M+H). El compuesto **2101B** se sometió a HPLC quiral (ChiralPak AD 50 x 500 mm 20 μ , metanol al 100 %) para proporcionar los isómeros trans en forma de sólidos de color blanco.

Parte B:

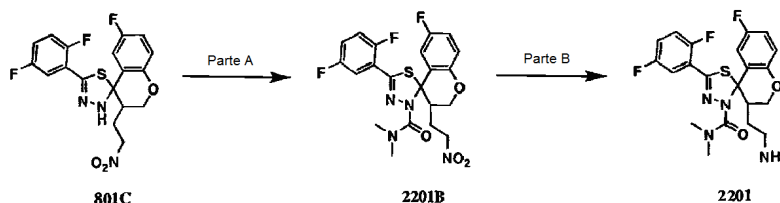
El compuesto **2101** se preparó a partir del compuesto **2101B** usando el método de reducción descrito en el Ejemplo 1901, Parte C.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
2101		451,1	452,1	3,79	(CD ₃ OD) δ : 7,79-7,73 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,05-6,98 (ddd, J = 16,4, 7,6, 3,1 Hz, 1H), 6,89-6,84 (dd, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 11,7 Hz 1H), 4,29-4,24 (dd, J = 11,7, 4,7 Hz, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,21-1,11 (m, 3H).	A
2102		451,1	452,1	3,87	(CD ₃ OD) δ : 7,79-7,73 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,05-6,98 (ddd, J = 16,4, 7,8, 3,1 Hz, 1H), 6,89-6,84 (dd, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 11,7 Hz 1H), 4,29-4,24 (dd, J = 11,7, 4,7 Hz, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,21-1,11 (m, 3H)-	D
2103		433,13	434,13	3,74	(CD ₃ OD) δ : 7,81-7,73(m, 1H), 7,58(dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,29(m, 2H), 7,24(ddd, J = 15,6, 7,0 Hz, 1,6, 1H), 6,99(t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,85(d, J = 9,4, 1H), 4,51 (t, J = m 10,9, Hz 1H), 4,26(dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 4,12-4,07(m, 1H), 3,19-3,02(m, 2H), 2,74-2,67(m, 1H), 2,17-2,08(m, 1H), 1,78-7,68(m, 1H), 1,11(s, 3H).	D

2104		433,13	434,13	3,80	(CD ₃ OD) δ: 7,81-7,73(m, 1H), 7,58(dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,29(m, 2H), 7,24(ddd, J = 15,6, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,99(t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,85(d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,26(dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 4,12-4,07(m, 1H), 3,19-3,02(m, 2H), 2,74-2,67(m, 1H), 2,17-2,08(m, 1H), 1,78-1,68(m, 1H), 1,11(s, 3H).	A
------	--	--------	--------	------	--	---

Ejemplo 2201:



5

Parte A:

Una mezcla del compuesto **801C** (115 mg, 0,28 mmol), cloruro de dimetilcarbamoilo (45 mg, 0,42 mmol), piridina (500 μl) y DMAP (3,4 mg, 0,028 mmol) en DCM (5 ml) se calentó a 60 °C durante 16 horas. La formación del producto se confirmó por LC-MS. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con DCM. El secado sobre sulfato de magnesio y la purificación por cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución (del 0 al 100 %) de hexano/acetato de etilo proporcionó el compuesto **2201B** (90 mg, 67 %). *t_R* de HPLC-MS = 1,97 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₁H₁₉F₃N₄O₄S 480,1, LCMS observado *m/z* 481,1 (M+H). El compuesto **2201B** se sometió a HPLC quiral (ChiralCel OD 50 x 500 mm 20 μ, etanol al 100 %) para proporcionar isómeros individuales.

10

15

Parte B:

El compuesto **2201** se preparó a partir del compuesto **2201B** usando el método de reducción descrito en el Ejemplo 10, Parte B.

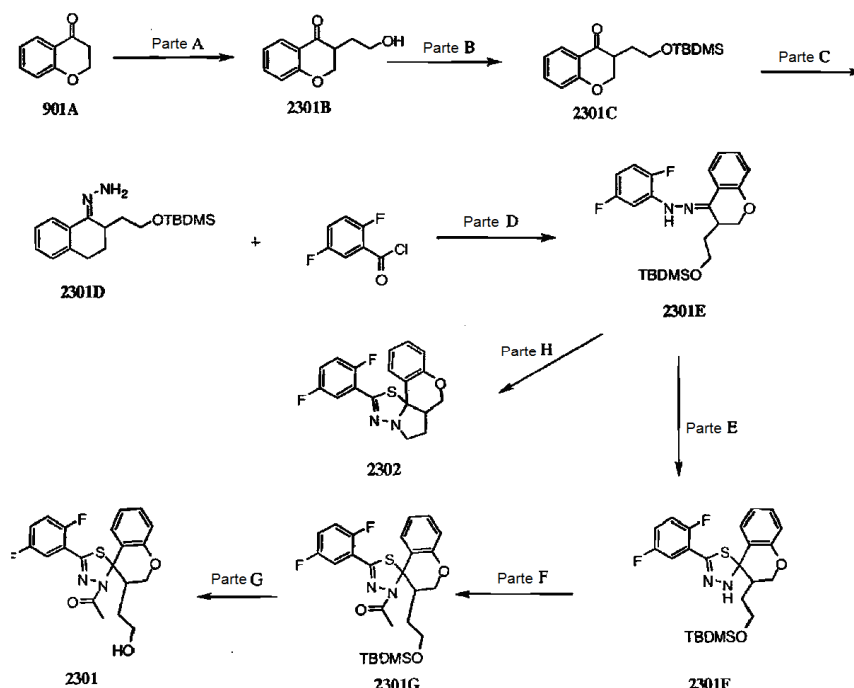
20

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS <i>m/z</i> (M ⁺ +H)	<i>t_R</i> (min)	1H RMN	Rango EC ₅₀ (nM)
2201		450,1	451,1	3,94	(CDCl ₃) δ: 8,21 8,09 (s, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,03 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 6,92-6,85 (dd, J = 9,4, 3,1 Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,75-6,69 (dd, J = 8,6, 4,7, 1H), 4,27 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H).	D
2202		450,1	451,1	4,07	(CDCl ₃) δ: 8,21-8,09 (s, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,03 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 6,92-6,85 (dd, J = 9,4, 3,1 Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,75-6,69 (dd, J = 8,6, 4,7, 1H), 4,27 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H).	D
2203		432,14	433,14	5,42	(CD ₃ OD) δ: 7,58-7,54(m, 1H), 7,47(dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,27(m, 2H), 7,23-7,19(m, 1H), 6,98(ddd, J = 15,2, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,82(dd, J = 8,3, 1,0, 1H), 4,40(dd, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 4,02(t, J = 11,7, 1H), 3,85-3,79(m, 1H), 3,17-2,99(m, 2H), 3,08(s, 6H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,86-1,78(m, 1H).	A

2204		432,14	433,14	4,03	(CD ₃ OD) δ: 7,58-7,54(m, 1H), 7,47(dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,30,7,27(m, 2H), 7,23-7,19(m,1H), 6,98(ddd, J = 15,2, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,82(dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 4,40(dd, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 4,02(t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,853,79(m, 1H), 3,17-2,99(m, 2H), 3,08(s, 6H), 2,08-2,01(m, 1H), 1,86-1,78(m, 1H).	A
2205		474,15	475,15	3,88	(CD ₃ OD) δ: 7,54-7,50(m, 1H), 7,48(dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,32-7,29(m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,0(ddd, J = 15,2, 8,3, 1,0, Hz 1H), 6,83(dd, J = 15,2, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 4,02(t, J = 11,7, 1H), 3,86-3,76(m, 1H)3,76-3,66(m, 6H), 3,57-3,53(m, 2H), 3,17-3,01(m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,87-1,79(m, 1H).	D
2206		474,15	475,15	3,82	(CO ₃ OD) δ: 7,54-7-50(m, 1H), 7,48(dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,32-7,29(m, 2H), 7,25-7,21(m, 1H), 7,0(ddd, J = 15,2, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,83(dd, J = 15,2, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 4,41(dd, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 4,02(t, J = 11,7, Hz 1H), 3,86-3,76(m, 1H)3,763,66(m, 6H), 3,57-3,53(m, 2H), 3,17-3,01(m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,97-1,79(m, 1H).	D

Ejemplo 2301



5

Parte A:

Una mezcla de 4-Cromanona **901A** (0,912 g, 6,16 mmol), Pd/C (0,106 g), Glicolaldehído (0,740 g, 6,16 mmol) y NaOMe 0,5 M (2,6 ml) en MeOH (20 ml) se hidrogenó a 1 atm durante 4 días. La reacción se pasó a través de celite, se lavó con MeOH y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **1** (0,167 g, rendimiento del 15 %) en forma de un aceite incoloro.

15

Parte B:

A una solución del compuesto **2301B** (0,135 g, 0,703 mmol) en DMF 10 ml se le añadieron imidazol (0,072 g,

1,06 mmol) y TBDMSCI (0,159 g, 1,05 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Al día siguiente, la reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto **2301C** (0,210 g, 97 %) en forma de un aceite incoloro.

5 Parte C:

A una solución del compuesto **2301C** (0,132 g, 0,431 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadieron Hidrazina hidrato (0,042 ml, 0,864 mmol) y ácido acético (0,050 ml). La reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto **2301D** (0,131 g, 95 %) en forma de un aceite incoloro.

Parte D:

15 A una solución del compuesto **2301D** (0,131 g, 0,409 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió piridina (0,050 ml). A la mezcla anterior se le añadió gota a gota cloruro de difluorobenzoilo (0,040 ml, 0,322 mmol) en THF 5 ml. Después de 10 min, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto **2301E** (0,180 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

Parte E:

20 Una mezcla del compuesto **2301E** (0,063 g, 0,137 mmol) y P₂S₅ (0,061 g, 0,137 mmol) en THF (3 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 5 min. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat., la capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto **2301F** (0,060 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo. t_R de HPLC-MS = 2,939 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₄H₃₀F₂N₂O₂SSi 476,18, LCMS observado m/z 477,18 (M+H).

Parte F:

30 A una solución del compuesto **2301F** (0,060 g, 0,126 mmol) en THF 3 ml se le añadieron DIEA (0,109 ml, 0,628 mmol) y AcCl (0,025 ml, 0,370 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto **2301G** (0,064 g, 98 %) en forma de un sólido de color parduzco. t_R de HPLC-MS = 2,796 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₆H₃₂F₂N₂O₃SSi 518,19, LCMS observado m/z 519,19 (M+H).

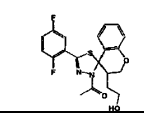
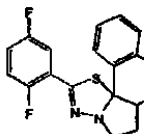
35 Parte G:

En un matraz, el compuesto **2301G** (0,064 g, 0,123 mmol) se agitó con TFA (1 ml). Después de 5 min, la reacción se concentró. Se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto 2301 (0,004 g, 8 %) en forma de un polvo de color blanco. t_R de HPLC-MS = 5,42 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₀H₁₈F₂N₂O₃S 404,10, LCMS observado m/z 405,10 (M+H).

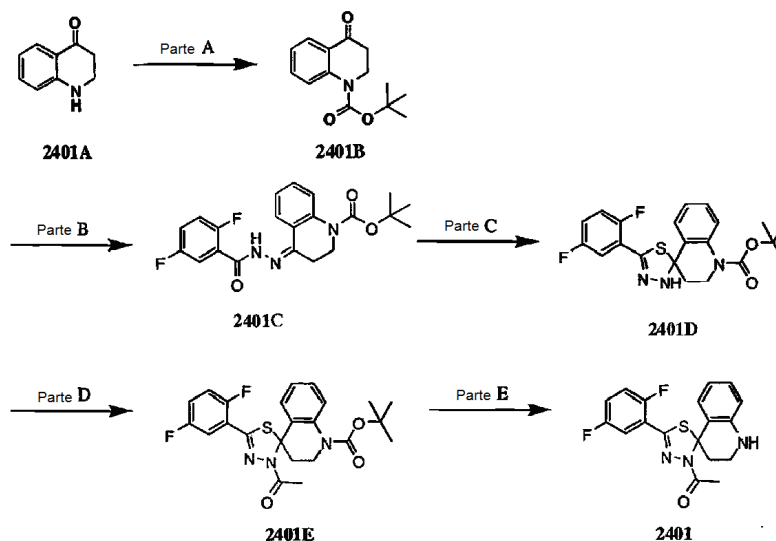
Parte H:

45 Una mezcla del compuesto **2301E** (0,063 g, 0,137 mmol) y P₂S₅ (0,122 g, 0,274 mmol) en 5 ml de THF se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 min. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat., la capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. La purificación por HPLC dio el compuesto **2302** (0,008 g, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. t_R de HPLC-MS = 6,77 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₈H₁₄F₂N₂OS 344,08, LCMS observado m/z 345,08 (M+H).

50 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
2301		404,10	405,10	5,42		A
2302		344,08	345,08	6,77		D

Ejemplo 2401:



5 Parte A:

Una solución que contenía 2,3-dihidroquinolin-4-ona **2401A** (294 mg, 2 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (480 mg, 2,2 mmol), DIEA (383 μ l, 2,2 mmol) y DMAP (24,4 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 ml) se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con la adición de HCl 1 N (10 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución (del 0 al 100 %) de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto **2401B** en forma de un sólido de color amarillo (494 mg, 2 mmol, 100 %). t_R de HPLC-MS = 2,03 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₄H₁₇NO₃ 247,1, LCMS observado m/z 248,3 (M+H).

15 Parte B:

A una solución de 2,5-difluorobenzoil hidrazida **101C** del ejemplo **101** (177 mg, 1 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron el compuesto **2401B** (195 mg, 0,79 mmol) y ácido acético (100 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La concentración y la recristalización en etanol frío produjeron el compuesto **2401C** en forma de un sólido de color blanco después de la filtración. t_R de HPLC-MS = 1,96 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₁H₂₁F₂N₃O₃ 401,2, LCMS observado m/z 402,2 (M+H).

Parte C:

25 A una solución del compuesto **2401C** (150 mg, 0,37 mmol) en THF (10 ml) se le añadió P₂S₅ (332 mg, 0,74 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM. El secado sobre sulfato de magnesio y la concentración proporcionaron el compuesto en bruto **2401D** en forma de un sólido de color amarillo. t_R de HPLC-MS = 2,30 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₁H₂₁F₂N₃O₂S 417,1, LCMS observado m/z 418,1 (M+H).

30 Parte E:

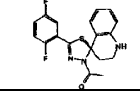
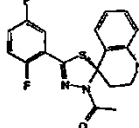
Una mezcla del compuesto **2401D** (0,36 mmol), cloruro de acetilo (51 μ l, 0,72 mmol) y DIEA (188 μ l, 1,08 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución (del 0 al 100 %) de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto **2401E** en forma de un sólido de color blanco. t_R de HPLC-MS = 2,60 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₃H₂₃F₂N₃O₃S 459,1, LCMS observado m/z 404,1 (M+H-tBu). El compuesto **2401E** se sometió a HPLC quiral (ChiralPak AD 50 x 500 mm 20 μ , gradiente 95:5 de hexano/etanol).

40 Parte F:

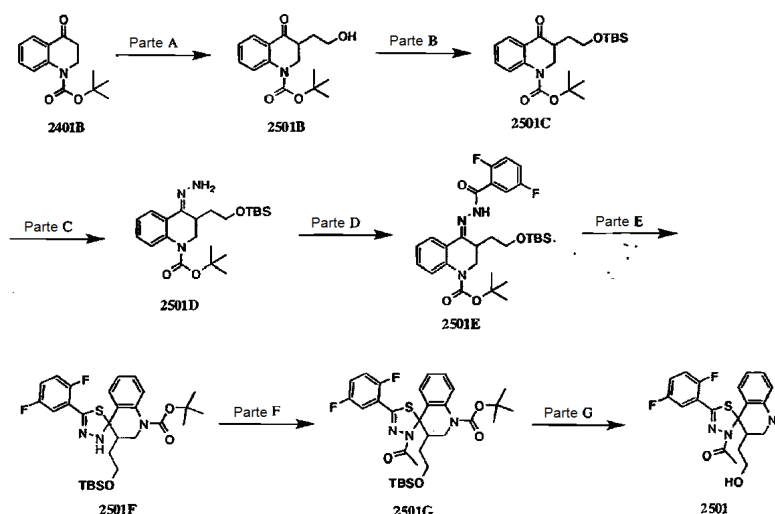
Una solución del compuesto **2401E** (50 mg, 0,11 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **2401** en forma de un sólido de color blanco.

45

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ H)	t _R (min)	¹ H RMN	Rango EC ₅₀ (nM)
2401		359,1	360,1	2,03		A
2402		359,1	360,1	2,03		D

Ejemplo 2501:



5

Parte A:

Una mezcla que contenía el compuesto **2401B** (761 mg, 3,08 mmol), dímero de glicolaldehído (370 mg, 3,08 mmol), paladio al 10 % sobre carbón (53 mg) y metóxido sódico (solución 0,5 M, 1,3 ml, 0,65 mmol) en metanol (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 72 horas a temperatura ambiente. La formación del producto se confirmó por LC-MS. La mezcla de reacción se filtró pasando a través de celite, se concentró, se disolvió de nuevo en DCM y se lavó con HCl 1 N. El secado sobre sulfato de magnesio, la concentración y la purificación por cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución (del 0 al 100 %) de hexano/acetato de etilo proporcionaron el compuesto **2501B** en forma de un aceite incoloro (330 mg, 50 %). t_R de HPLC-MS = 1,65 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₆H₂₁NO₄ 291,1, LCMS observado m/z 292,1 (M+H).

10

15

Parte B:

Una mezcla que contenía el compuesto **2501B** (310 mg, 1,07 mmol), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (241 mg, 1,6 mmol) e imidazol (109 mg, 1,6 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La formación del producto se confirmó por LC-MS. Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo resultante se disolvió de nuevo en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). El secado sobre sulfato de magnesio y la concentración proporcionaron el compuesto en bruto **2501C** en forma de un aceite incoloro (431 mg, 100 %). t_R de HPLC-MS = 2,77 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₂H₃₅NO₄Si 405,2, LCMS observado m/z 406,3 (M+H).

20

25

Parte C:

A una mezcla del compuesto **2501C** (1,18 g, 2,92 mmol) e hidrazina hidrato (272 μl, 8,74 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió ácido acético (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo resultante se disolvió de nuevo en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado. El secado sobre sulfato de magnesio, la concentración y la purificación por cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución (del 0 al 100 %) de hexano/acetato de etilo proporcionaron el compuesto **2501D** en forma de un sólido de color blanco (916 mg, 75 %). t_R de HPLC-MS = 2,56 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₂H₃₇N₃O₃Si 419,3, LCMS observado m/z 420,3 (M+H).

30

35

Parte D:

Una solución de cloruro de 2,5-difluorobenzoilo (42 mg, 0,24 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente durante 15 minutos a una mezcla en agitación enfriada con sal-agua-hielo (-10 °C) del compuesto **2501D** (100 mg, 0,24 mmol) y *N*-etilmorfolina (52 µl, 0,48 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más a -10 °C, se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. El secado sobre sulfato de magnesio y la concentración proporcionaron el compuesto en bruto **2501E** en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 83 %). *t_R* de HPLC-MS = 2,70 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₉H₃₉F₂N₃O₄Si 559,3, LCMS observado *m/z* 560,2 (M+H).

Parte E:

El compuesto **2501F** se preparó a partir del compuesto **2501E** usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 2, Parte D. *t_R* de HPLC-MS = 2,86 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₉H₃₉F₂N₃O₃SSi 575,2, LCMS observado *m/z* 576,2 (M+H).

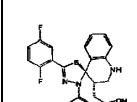
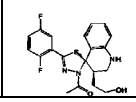
Parte F:

Una mezcla del compuesto **2501F** (0,2 mmol), cloruro de acetilo (42 µl, 0,59 mmol) y DIEA (171 µl, 0,98 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. El secado sobre sulfato de magnesio y la purificación por cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución (del 0 al 100 %) de hexano/acetato de etilo proporcionaron el compuesto **2501G** en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 41 %). *t_R* de HPLC-MS = 2,91 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₃₁H₄₁F₂N₃O₄SSi 617,3, LCMS observado *m/z* 640,2 (M+Na).

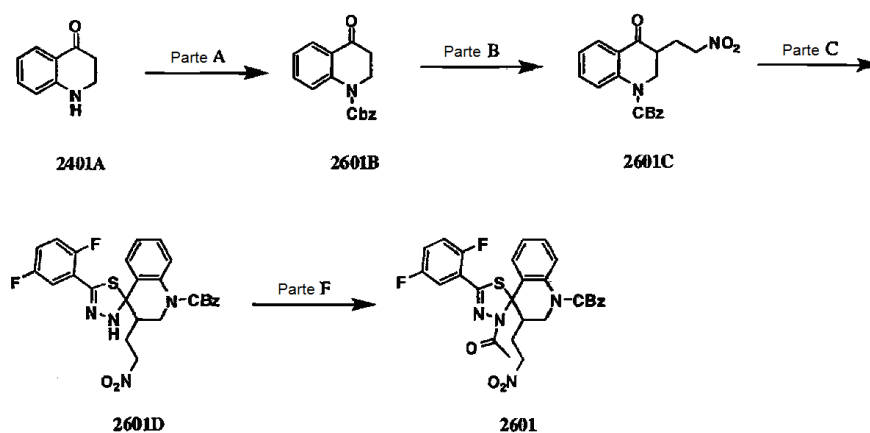
Parte G:

Una solución del compuesto **2501G** (50 mg, 0,08 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. proporcionando la separación diastereomérica del compuesto **2501**.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS <i>m/z</i> (M ⁺ H)	<i>t_R</i> (min)	1H RMN	Rango EC ₅₀ (nM)
2501		403,1	404,1	3,39		A
2502		403,1	404,1	3,56		A

Ejemplo 2601:



Parte A:

El compuesto **2601B** (2,42 g, 63 %) se preparó a partir de la reacción del compuesto **2401A** (2,0 g, 13,59 mmol) con cloroformiato de bencilo (2,3 ml, 16,3 mmol) usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1, Parte A. *t_R* de HPLC-MS = 1,83 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₇H₁₅NO₃ 281,1, LCMS observado *m/z* 282,1 (M+H).

Parte B:

- 5 El compuesto **2601C** (150 mg, 15 %) se preparó a partir de la reacción de adición de Michael del compuesto **2601B** (790 mg, 2,81 mmol) con nitroetileno (308 mg, 4,22 mmol) usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo **801**, Parte D. t_R de HPLC-MS = 1,94 min (UV_{254 nm}), masa calculada para la fórmula C₁₉H₁₈N₂O₅ 354,1, LCMS observado m/z 355,1 (M+H).

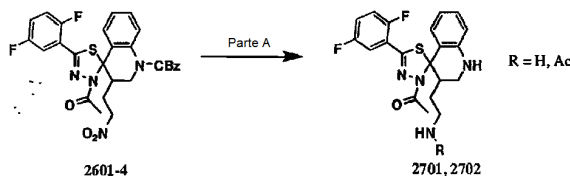
Parte C:

- 10 El compuesto **2601D** (160 mg, 74 %) se preparó a partir de la reacción de condensación del compuesto **2601C** (150 mg, 0,42 mmol) con clorhidrato de 2,5-difluorobenzil tiohidrazida (142 mg, 0,64 mmol) usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo **801**, Parte E. t_R de HPLC-MS = 2,27 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₆H₂₂F₂N₄O₄S 524,1, LCMS observado m/z 525,1 (M+H).

15 Parte D:

- 20 El compuesto **2601D** se preparó a partir de la reacción de acetilación del compuesto **2601C** (160 mg, 0,31 mmol) con cloruro de acetilo (16 µl, 0,23 mmol) usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo **801**, Parte F. HPLC-MS t_R = 2,24 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₈H₂₄F₂N₄O₅S 566,1, LCMS observado m/z 567,1 (M+H). El compuesto **2601** se sometió a HPLC quiral (ChiralPak AD 50 x 500 mm 20 µ, gradiente de 30:70 de hexano/etanol) para proporcionar el compuesto **2601-1** (16 mg), el compuesto **2601-2** (16 mg), el compuesto **2601-3** (40 mg) y el compuesto **2601-4** (40 mg).

Ejemplo 2701:



25

Parte A:

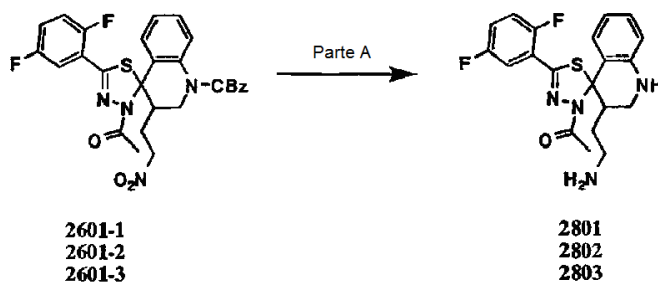
- 30 Una mezcla que contenía el compuesto **2601-4** (40 mg, 0,071 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbón (10 mg) en metanol (20 ml) y ácido acético (500 µl) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 55 p.s.i. (379,21 kPa) durante 16 horas a temperatura ambiente. La formación del producto se confirmó por LC-MS. La mezcla de reacción se filtró pasando a través de celite, se concentró, se disolvió de nuevo en DCM y se lavó con HCl 1 N. El secado sobre sulfato de magnesio, la concentración y la purificación por HPLC prep. proporcionaron el compuesto **2701** en forma de un sólido de color blanco (6,6 mg). El compuesto **2702** (4,8 mg), un subproducto de la reacción también se aisló durante la purificación por HPLC prep.
- 35

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
2701		402,1	403,1	3,89	(CD ₃ OD) δ: 7,73-7,67 (m, 1 H), 7,55 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,18 (ddd, J = 15,6, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,97-6,91 (ddd, J = 15,6, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,7, 4,7 Hz, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H).	A
2702		444,1	445,1	4,23		C

40

Ejemplo 2801:



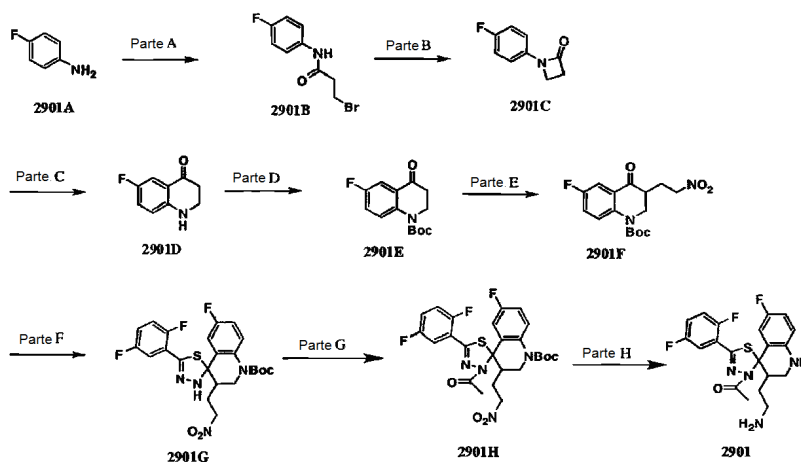
5 Parte A:

Una mezcla que contenía el compuesto **2601-3** (40 mg, 0,071 mmol) y polvo de cinc (80 mg) en etanol (1,6 ml) y ácido acético (160 μ l) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reducción del grupo nitro se confirmó por LC-MS. La mezcla de reacción se filtró pasando a través de celite, se concentró y se disolvió de nuevo en acetonitrilo (2 ml). Se añadió yodotrimetilsilano (57 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con tiosulfato sódico saturado. El secado sobre sulfato de magnesio, la concentración y la purificación por HPLC prep. proporcionaron el compuesto **2803** en forma de un sólido de color blanco.

15 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
2801		402,1	403,1	3,89	(CD ₃ OD) δ : 7,69-7,63 (m, 1 H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 14,8, 7,0, 1,6 Hz, 1 H), 6,68 (ddd, J = 14,8, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H).	A
2802		402,1	403,1	3,94	(CD ₃ OD) δ : 7,69-7,63 (m, 1 H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 14,8, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 14,6, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H).	A
2803		402,1	403,1	3,94	(CD ₃ OD) δ : 7,71-7,66 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 14,8, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,69 (ddd, J = 14,8, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H).	A

Ejemplo 2901



5 Parte A:

A una solución del compuesto **2901A** (8,8 ml, 91,6 mmol) en THF (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió Trimetilaluminio 2,0 M en Hexano (46 ml). La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 20 min. La solución anterior se añadió en un matraz que contenía 3-bromopropionato de metilo (5 ml, 45,8 mmol) en THF (50 ml). Después de 2 h, la reacción se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió HCl 1 N, se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se concentró para dar el compuesto **2901B** en forma de un sólido de color pardo claro (10,2 g, 91 %).

15 Parte B:

A una solución del compuesto **2901B** (10,12 g, 41,3 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron hidróxido potásico (2,4 g, 42,77 mmol) y 18-corona-6 (11,5 g, 43,50 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se interrumpió con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 25 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **2901C** (4,1 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 Parte C:

A una solución del compuesto **2901C** (4,1 g, 24,8 mmol) en Dicloroetano (100 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (4,4 ml). La reacción se agitó a TA durante 5 h, se interrumpió con NaHCO_3 sat. y se extrajo con DCM para dar el compuesto **2901D** (3,3 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

30 Parte D:

A una solución del compuesto **2901D** (3,27 g, 19,82 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadieron DMAP (0,242 g, 1,98 mmol), DIEA (3,8 ml, 21,8 mol) y $(\text{BOC})_2\text{O}$ (5,2 g, 23,8 mmol). La reacción se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una noche. La reacción se enfrió a TA, se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 20 % en hexanos) proporcionó el compuesto **2901E** (2,4 g, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 Parte E:

A una solución del compuesto **2901E** (2,5 g, 9,43 mmol) en THF (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió LHMDs 1,0 M (10,3 ml, 10,3 mol). La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. y se añadió lentamente una solución de nitroetileno (1,1 g, 15,07 mmol) en THF (10 ml). Después de 5 min, la reacción se interrumpió con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 20 % en hexanos) proporcionó el compuesto **2901F** (2,15 g, rendimiento del 68 %) en forma de un aceite incoloro.

45 Parte F:

A una solución del compuesto **2901F** (2,15 g, 6,36 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió sal clorhidrato de 2,5-difluorotiobenzoil hidrazida (2,2 g, 9,82 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 días. El sólido material se eliminó por filtración y se concentró. El producto en bruto se diluyó en EtOAc, se lavó con NaHCO_3 sat., la capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al

20 % en hexanos) proporcionó el compuesto **2901G** (2,65 g, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Parte G:

5 A una solución del compuesto **2901G** (1,3 g, 2,56 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadieron piridina (0,621 ml, 7,67 mmol) y anhídrido acético (0,363 ml, 3,84 mmol). La reacción se calentó hasta TA durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl, se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 20 % en hexanos) proporcionó el compuesto **2901H** (0,950 g, rendimiento del 68 %) en forma de un aceite de color amarillo. t_R de HPLC-MS = 2,586 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₅H₂₅F₃N₄O₅S 550,15, LCMS observado m/z 495,15 (M+H⁺Butilo).

15 Separación quiral: Columna OD Chiralcel con 70:30/Hexano:EtOH.

15 Parte H: A una solución del compuesto **2901H** (0,337 g, 0,613 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió polvo de Zn (0,650 g) y AcOH (0,800 ml) y se agitó a TA durante una noche. La reacción se pasó a través de celite y se concentró. Al producto en bruto se le añadió TFA (1 ml) y se agitó durante aproximadamente 30 min. La reacción se concentró y se purificó por HPLC para obtener **2901** (0,062 g, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. t_R de HPLC-MS = 3,82 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₀H₂₅F₃N₄O₅S 420,12, LCMS observado m/z 421,12 (M+H⁺).

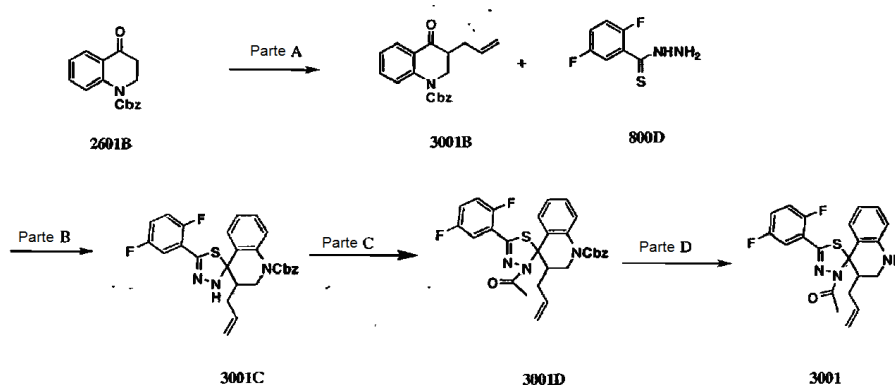
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando este procedimiento:

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
2901		420,12	421,12	3,91	(CD ₃ OD) δ: 7,69-7,65 (m, 1 H), 7,32-7,28(m, 2H), 6,84-6,77(m, 2H), 6,56(dd, J = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 3,53-3,43(m, 2H), 3,15-2,92(m, 4H), 2,50(s, 3H), 1,97-1,77(m, 2H).	A
2902		420,12	421,12	3,98	(CD ₃ OD) δ: 7,72-7,68 (m, 1 H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 6,90(ddd, J = 16,4, 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,73(dd, J = 9,4, 5,46 Hz, 1H), 3,60(t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,36-3,34(m, 1H), 3,16-3,10(m, 1H), 2,58-2,52(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,13-2,05(m, 1H), 1,76-1,66(m, 1H).	A
2903		420,12	421,12	3,94	(CD ₃ OD) δ: 7,69-7,64(m, 1H), 7,32-7,27(m, 2H), 6,84-6,77(m, 2H), 6,55(dd, J = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 3,51-3,45(m, 2H), 3,15-2,93(m, 3H), 2,50(s, 3H), 1,96-1,77(m, 2H).	A
2904		420,12	421,12	3,90	(CD ₃ OD) δ: 7,71-7,67(m, 1H), 7,33-7,30(m, 2H), 7,12(dd, J = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 6,81(ddd, J = 17,1, 9,4, 3,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,6, 4,7, 1H), 3,51(t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,15-2,70(m, 2H), 2,54-2,45(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,11(m, 1H), 1,75-1,66(m, 1H).	D

25 Se contempla que los siguientes compuestos representan ejemplos no limitantes adicionales de compuestos de la invención que pueden hacerse, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento anterior:

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
2905		2906		2907	

Ejemplo 3001



5

Parte A:

10 A una solución de **2601B** (del ejemplo 2601) (0,500 g, 1,78 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió alcohol alílico (0,517 g, 8,9 mmol), 2,2-dimetoxi propano (0,328 ml, 2,67 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (0,068 g, 0,36 mmol). La reacción se calentó a reflujo usando un aparato Dean Stark durante 18 h. La reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. La purificación Biotage (SiO₂, acetato de etilo al 25 % en hexanos) para obtener el compuesto **3001B** (0,400 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

15

Parte B:

20 En un vial para microondas se le añadieron el compuesto **3001B** (0,159 g, 0,495 mmol), **800D** (0,332 g, 1,48 mmol) y THF (5 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 40 min, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto **3001C** (0,240 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20

Parte C:

25 Seguir el mismo procedimiento que la Parte G del ejemplo 2501. La separación quiral usando la columna Chiralpak AD con 50:50 de hexano:EtOH proporcionó el compuesto **3001D**.

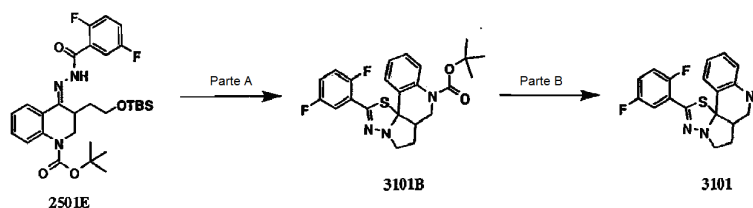
25

Parte D:

30 A una solución del compuesto **3001D** (0,002 g, 0,004 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió H₂SO₄ sat. (0,200 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a TA, se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con sat. NaHCO₃. Se purificó por HPLC para obtener el compuesto **3001** (0,001 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
3001		399,12	400,12	6,32	(CD3OD) δ: 7,66-7,62(m, 1H), 7,29-7,26(m, 2H), 7,69(d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,98(ddd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,60(t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,88-5,78 (m, 1H), 5,06(t, J = 14,8 Hz, 1H), 3,56-3,41(m, 3H)2,97(t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,44(s, 3H), 2,41-2,33(m, 1H), 2,22-2,15(m, 1H).	A

Ejemplo 3101:

5

Parte A:

El compuesto **3101B** se preparó a partir del compuesto **2501E** como un subproducto usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 2501, Parte D. t_R de HPLC-MS = 2,62 min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₃H₂₃F₂N₃O₂S 443,2, LCMS observado m/z 444,1 (M+H).

10

Parte B:

Una solución del compuesto **3101B** (50 mg, 0,12 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. proporcionando el compuesto **3101** en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 29 %).

15

ID. del Comp.	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	tR (min)	1H RMN	Rango EC50 (nM)
3101		343,1	344,1	3,94	(CDCl ₃) δ: 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,03-6,90 (m, 5H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,93-1,83 (m. 2H).	D

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención, incluyendo su eficacia como inhibidores de la actividad de KSP, pueden confirmarse por varios ensayos farmacológicos. La actividad inhibidora de los compuestos de la invención hacia KSP puede ensayarse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando los métodos descritos a continuación y en los ejemplos anteriores.

20

Ensayo bioquímico de KSP

25

Se realizaron ensayos enzimáticos bioquímicos de KSP en placas de 384 pocillos. Todos los reactivos se descongelaron en hielo. Los compuestos se diluyeron en DMSO al 100 % hasta concentraciones deseables. Se reconstituyeron 10 mg de microtúbulos (Cytoskeleton) en 10 ml de tampón de tubulina (PIPES 80 mM pH 6,8, EGTA 1 mM, MgCl₂ 1 mM, azida sódica al 0,005 %) más 100 ul de paclitaxel 2 mM (Cytoskeleton).

30

Cada reacción consistía en dominio motor de KSP 10 nM (aminoácidos 15-368), paclitaxel 20 uM (Cytoskeleton), microtúbulos 0,18 uM, ATP 100 uM (Roche) y tampón de quinesina (ACES 20 mM pH 7,0, EGTA 1 mM, MgCl₂ 1 mM, KCl 25 mM, DTT 1 mM). Para cada reacción, se combinaron 19 ul de mezcla que contenía dominio motor de KSP, paclitaxel, microtúbulos y tampón de quinesina con 1 ul de compuesto diluido. La reacción se inició mediante la adición de 5 ul de ATP. Se dejó seguir su curso a la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo añadiendo 50 ul de Biomol Green (Biomol International). Después de 30 minutos adicionales, se midió la absorbancia a DO260 nm usando un Envision.

35

Determinaciones de CI50: Se representaron curvas de respuesta a dosis a partir de los datos de inhibición generados cada uno por duplicado, a partir de 8 puntos de diluciones en serie de compuestos inhibidores. Se representó la concentración del compuesto frente a la actividad enzimática (lectura de DO). Para generar los valores de CI50, las curvas de respuesta a dosis después se ajustaron a una curva sigmoidea patrón y se obtuvieron los valores de CI50 por análisis de regresión no lineal.

40

Ensayo celular de KSP:

45

Se cultivaron células de cáncer de colon HCT116 en medio DMEM:F12 con FBS inactivado por calor al 10 % a 37 grados con CO₂ al 5 %. Las células se sembraron a 7.500 células por pocillo en placas de cultivo tisular de 384 pocillos recubiertas con PDL. A las 6 horas después, se retiró el medio y se añadió medio nuevo que contenía fármaco. Las células se incubaron con fármaco durante 16 horas. Todas las etapas adicionales se realizaron a

50

temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se fijaron con 25 ul/pocillo de solución de fijación Prefer más colorante Hoechst 250 nM y se incubaron durante 30 minutos. La solución de fijación se retiró y se lavaron las células con PBS. Las células después se permeabilizaron con 25 ul/pocillo de Triton-X al 0,2 % en PBS y se incubaron durante 10 minutos. Las células se lavaron con PBS y después se incubaron con 25 ul/pocillo de PBS que contenía FBS al 3 % durante 30 minutos. Las células después se tiñeron durante una noche a 4 grados con 25 ul/pocillo de solución de anticuerpo en PBS más FBS al 3 %. Los anticuerpos usados fueron conjugado Fos-Histona H3 (ser10)-Alexa Flur 488 y conjugado Fos-MPM2 Texas Red. Las células se lavaron con PBS y después se capturaron imágenes de inmunofluorescencia con microscopio HT Pathway. Se calculó el porcentaje de células con tinción positiva y los valores de CE₅₀ para los compuestos de la invención que se ensayaron se determinaron usando Excel XLfit.

Determinaciones de CE₅₀: Se representaron curvas de respuesta a dosis a partir de los datos de inhibición generados cada uno por duplicado, a partir de 8 puntos de diluciones en serie de compuestos inhibidores. Se representó la concentración del compuesto frente a la actividad enzimática (lectura de DO). Para generar los valores de CE₅₀, las curvas de respuesta a dosis después se ajustaron a una curva sigmoidea patrón y se obtuvieron los valores de CE₅₀ por análisis de regresión no lineal.

Los compuestos ejemplares de la invención que se ensayaron en los anteriores ensayos celulares mostraron valores de CE₅₀ presentados como intervalos en las Tablas anteriores.

Métodos de uso

Como inhibidores de la actividad de KSP, los compuestos de la invención se contemplan como útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de enfermedades, afecciones, o trastornos ("enfermedades").

En una realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto o composición de la invención o una sal, éster, isómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la actividad quinesina de KSP en un sujeto (por ejemplo, células, animales, o seres humanos) que lo necesite.

En una realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto o composición de la invención o una sal, éster, isómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición selectiva de la actividad quinesina de KSP en un sujeto (por ejemplo, células, animales, o seres humanos) que lo necesite.

En algunas realizaciones, las enfermedades que son susceptibles a tratamiento incluyen aquellas susceptibles a alteración de mitosis por inhibición de la actividad de KSP. Como apreciarán los expertos en la materia, la mitosis puede alterarse en una diversidad de modos, tal como aumentando o disminuyendo la actividad de un componente en la ruta mitótica o alterando el equilibrio (por ejemplo, mediante unión o activación de ciertos componentes).

En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con actividad de KSP.

En una realización, los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir la formación del huso mitótico, causando por tanto una detención prolongada del ciclo celular en mitosis. "Inhibir" en este contexto significa disminuir o impedir la formación del huso mitótico o causar disfunción del huso mitótico. "Formación del huso mitótico" significa la organización de microtúbulos en estructuras bipolares por quinesinas mitóticas. "Disfunción del huso mitótico" significa detención mitótica y formación de huso monopolar.

En una realización, los compuestos de la invención pueden ser útiles para unirse a, y/o inhibir la actividad de, KSP. En una realización, la KSP es KSP humana. En una realización, dicha actividad de KSP se inhibe *in vitro*, *in vivo* (por ejemplo, en un paciente que lo necesite), o *ex vivo*.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para unirse a o inhibir la actividad de quinesinas KSP de organismos no humanos. En este contexto, "inhibir" significa aumentar o disminuir la separación del polo del huso, causar malformación, es decir, elongación, de los polos del huso mitótico, o causar de otro modo perturbación morfológica del huso mitótico.

También se incluyen dentro de la definición de KSP para los propósitos de la presente invención variantes y/o fragmentos de KSP (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.437.115).

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades asociadas con o causadas por proliferación celular aberrante. Dichas patologías incluyen, aunque sin limitación, cáncer (analizado adicionalmente a continuación), hiperplasia, hipertrofia cardíaca, enfermedades autoinmunitarias, trastornos fúngicos, artritis, rechazo de injertos, enfermedad inflamatoria del intestino, trastornos inmunitarios, inflamación, proliferación celular inducida después de procedimientos médicos incluyendo, aunque sin limitación, cirugía, angioplastia, y similares. El tratamiento incluye inhibir la proliferación celular. Se aprecia que en algunos casos, las células pueden no estar en

un estado proliferativo anormal y requerir aún tratamiento. Por ejemplo, durante la curación de heridas, las células pueden estar proliferando (normalmente), pero puede desearse inhibición de la proliferación celular. Por tanto, en una realización, la invención de este documento incluye la aplicación a células o sujetos afectados con o sometidos a afección inminente con una cualquiera de estas afecciones, trastornos o estados.

5 Las expresiones "tratar el cáncer" y "tratamiento de cáncer" se refieren a la administración a un mamífero afectado con una afección cancerosa y a un efecto que alivia la afección cancerosa eliminando al menos algunas de las células cancerosas, y también a un efecto que provoca la inhibición del crecimiento y/o metástasis del cáncer.

10 Debido a su acción inhibitoria de KSP, los compuestos, composiciones y métodos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento de una amplia diversidad de cánceres. Ejemplos no limitantes de dichos cánceres incluyen tumores sólidos y cánceres hematológicos, tales como los de la piel, mama, cerebro, colon, vesícula biliar, tiroides, carcinomas del cuello del útero, testículos, y sangre. Ejemplos no limitantes adicionales de cánceres adecuados para tratamiento incluyen:

15 Cardiaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma;

20 Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

25 Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estomago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoideos, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoideos, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma);

30 Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma);

Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;

35 Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma por tumor maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;

40 Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de medula espinal, meningioma, glioma, sarcoma);

45 Ginecológico: útero (carcinoma del endometrio), cuello del útero (carcinoma del cuello del útero, displasia del cuello del útero pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovarios (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma));

50 Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda y crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno), linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células capilares, linfoma de Burkett, leucemia promielocítica;

Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares-nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis;

Glándulas suprarrenales: neuroblastoma; y

55 Otros tumores: incluyendo xerodermia pigmentosa, queratoacantoma y cáncer folicular de tiroides.

Como se usa en este documento, tratamiento de cánceres incluye tratamiento de células cancerosas, incluyendo células afectadas por una cualquiera de las afecciones, estados, o trastornos descritos anteriormente.

60 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en la quimiopreención del cáncer. Quimiopreención se define como inhibición del desarrollo de cáncer invasivo por bloqueo del evento mutagénico iniciador o por bloqueo de la progresión de células pre-malignas que ya han sufrido una lesión. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en la inhibición de recidiva cancerosa.

65 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en la inhibición de la angiogénesis y metástasis tumoral.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como agentes antifúngicos, modulando la actividad de los miembros fúngicos del subgrupo de quinesina bimC, como se describe en la patente de Estados Unidos 6.284.480.

5 Para cada una de las realizaciones anteriores, la cantidad del al menos un compuesto de la invención administrada es preferiblemente una cantidad eficaz para el propósito pretendido. La expresión "cantidad eficaz" significa esa cantidad de un compuesto de la invención, y de otros agentes farmacológicos o terapéuticos descritos en este documento, que provocará una respuesta biológica o médica de un tejido, una célula, una población de células (por ejemplo, una población de células de proliferación aberrante tales como células cancerosas o células psoriásicas),
10 un sistema, o un sujeto (por ejemplo, animal o ser humano) que está buscando el administrador (tal como un investigador, doctor o veterinario) que incluye alivio de los síntomas de la afección o enfermedad que se está tratando y la prevención, ralentización o detención de la progresión de una o más enfermedades de proliferación celular. "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa cantidad eficaz donde el propósito incluye un propósito terapéutico, tal como en un paciente humano o no humano que necesita tratamiento. Las formulaciones o composiciones, combinaciones y tratamientos de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado que produzca contacto de estos compuestos con el sitio de acción en la población diana de células de proliferación aberrante o el organismo del sujeto que se esté tratando.

Intervalos adecuados de dosificación para las diversas realizaciones de la invención se determinan fácilmente por los expertos en la materia y dependen del uso pretendido. Intervalos adecuados de dosis incluyen de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente, éster, o profármaco (etc.) farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra dosificación adecuada varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal/día. Para la administración de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores, los pesos indicados
20 anteriormente se refieren al peso del equivalente de ácido o el equivalente de base del compuesto terapéutico derivado de la sal.

Puede ser preferible administrar inhibidores de quinesina KSP que pueden inhibir específicamente la actividad quinesina de KSP a bajas concentraciones, por ejemplo, las que causan un nivel de inhibición del 50 % o mayor a una concentración de 50 μ M o menos, 100 nM o menos, o 50 nM o menos. La administración de dichos compuestos de la invención representa diversas realizaciones de la presente invención.
30

Composiciones

35 En algunas realizaciones, el al menos un compuesto de la invención se administra como el agente químico puro. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se administran como una composición farmacéutica. Por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención están dentro del alcance de la presente invención. Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un compuesto de la invención (por ejemplo, dosis de uno, dos, tres, o más compuestos diferentes de la invención), junto
40 con uno o más vehículos aceptables, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Cada vehículo (incluyendo, por ejemplo, adyuvantes o vehículos) debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para el propósito pretendido o, en el caso de terapia, el sujeto que se está tratando. Por consiguiente, en otra realización, esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención, o una sal, solvato, éster, profármaco, o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
45

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sobres y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de ingrediente activo. Se conocen en la técnica vehículos sólidos adecuados, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, sobres y cápsulas como formas sólidas de dosificación adecuadas para administración oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a
50 Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

La expresión composición farmacéutica también pretende abarcar tanto la composición en bruto como unidades individuales de dosificación compuestas de más de uno (por ejemplo, dos) agentes farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado entre las listas de los agentes adicionales descritos en este documento, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición a granel y cada unidad individual de dosificación puede contener cantidades fijas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" mencionado anteriormente. La composición a granel es material que aún no se ha formado en unidades individuales de dosificación. Una unidad ilustrativa de dosificación es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, píldoras y similares. Asimismo, el método descrito en este documento para
60 tratar a un sujeto administrando una composición farmacéutica de la presente invención también pretende abarcar la administración de la composición a granel mencionada anteriormente y unidades individuales de dosificación.
65

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de tasa controlada de uno cualquiera o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos. Las formas adecuadas de dosificación para liberación sostenida incluyen comprimidos recubiertos que contienen capas de tasas variables de disgregación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformados en forma de comprimido o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo, pueden mencionarse soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están pretendidas para convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, intravenosa, etc.). Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden suministrarse de forma transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito que son convencionales en la técnica para este propósito.

En una realización, el al menos un compuesto o composición de la invención se formula para administración subcutánea.

En una realización, el al menos un compuesto o composición de la invención se formula para administración oral.

En una realización, el al menos un compuesto o composición de la invención se formula para administración parenteral.

En una realización, el al menos un compuesto o composición de la invención se formula para administración intravenosa.

En una realización, la preparación farmacéutica se proporciona en una forma monodosis. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado.

Como se indica en otra parte en este documento, la cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse para adecuarse al propósito pretendido. Ejemplos no limitantes adicionales de dichas dosis varían de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, como alternativa de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, o como alternativa de 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de las necesidades del paciente y la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen apropiado de dosificación para una situación particular pertenece a las habilidades de la técnica. Por conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en partes durante el día según lo necesario.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos se regulará de acuerdo con el criterio del personal clínico considerando factores tales como la edad, estado y talla del paciente así como la gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen diario de dosificación recomendado típico para administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, preferiblemente de 1 mg/día a 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

En otra realización, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un medio, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, prospectos y/o etiquetas que incluyan instrucciones para su uso.

En otra realización, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad de al menos un compuesto de la invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de al menos un agente terapéutico adicional enumerado anteriormente, donde las cantidades de los dos o más ingredientes

provocan el efecto terapéutico deseado.

En otra realización, la presente invención proporciona: el uso de al menos un compuesto de la invención, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para inhibir la actividad quinesina de KSP en un sujeto que lo necesite.

En otra realización, la presente invención proporciona: el uso de al menos un compuesto de la invención, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para tratar una o más enfermedades inhibiendo la actividad quinesina de KSP en un paciente que lo necesite.

En otra realización, la presente invención proporciona: el uso de al menos un compuesto de la invención, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para tratar una cualquiera de las afecciones, enfermedades, o trastornos descritos en este documento.

En otra realización, la presente invención proporciona:

el uso de una combinación que comprende (i) al menos un compuesto de la invención, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) al menos un segundo ingrediente activo descrito en este documento.

Terapias de combinación

Los compuestos de la invención (y las composiciones que comprenden al menos un compuesto de la invención) también son útiles en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes a un compuesto de la invención.

Dichos agentes terapéuticos se seleccionan de acuerdo con el propósito pretendido. Ejemplos no limitantes de dichos agentes incluyen aquellos que son eficaces para tratar la enfermedad o afección subyacente, y/o para minimizar uno o más efectos secundarios de un agente terapéutico, y/o para potenciar o alterar la biodisponibilidad de un agente terapéutico administrado, etc.

Las combinaciones de los compuestos de la invención con otros agentes antineoplásicos o quimioterapéuticos están dentro del alcance de la invención. Ejemplos no limitantes de dichos agentes pueden encontrarse en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer (u otra indicación) implicada. La siguiente descripción proporciona ejemplos no limitantes adicionales de dichos agentes de combinación. Los expertos en la materia serán fácilmente capaces de determinar agentes adecuados adicionales.

Por tanto, los agentes antineoplásicos adecuados para su uso en combinación con al menos un compuesto de la invención (o composición que comprende al menos un compuesto de la invención) incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos, inhibidores/agentes estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de topoisomerasa, oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido, antimetabolitos, anticuerpos acoplados a agentes citotóxicos o radioisótopos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la preniltransferasa, inhibidores de la farnesil proteína transferasa, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de quinase, inhibidores de COX2, bloqueantes de integrina, agonistas de PPAR, e inhibidores de MDR. Los agentes antineoplásicos adicionales también incluyen agentes que se pueden activar por hipoxia, inhibidores del proteasoma, inhibidores de ubiquitina, inhibidores de HDM2, activadores de TNF, inhibidores de BUB-R, inhibidores de CENP-E, e interferones (por ejemplo, interferón alfa). Dichos agentes antineoplásicos pueden ser moléculas o agentes biológicos pequeños (por ejemplo, ARN antisentido y anticuerpos). Los compuestos de la invención también son útiles cuando se administran con radioterapia.

"Moduladores del receptor de estrógenos" se refiere a compuestos que impiden o inhiben la unión de estrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de estrógenos incluyen, aunque sin limitación, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646. Ejemplos adicionales incluyen anastrozol y letrozol.

"Moduladores del receptor de andrógenos" se refiere a compuestos que impiden o inhiben la unión de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona.

"Moduladores del receptor retinoide" se refiere a compuestos que impiden o inhiben la unión de estrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de dichos moduladores del receptor retinoide incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, una difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil) retinamida, y N-4-carboxifenilo retinamida.

Ejemplos agentes citotóxicos incluyen, aunque sin limitación, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida (TEMODAR™ de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nueva Jersey), ciclofosfamida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfán, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, doxorubicina, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminadicloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetraclorhidrato de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino(II)], diarizidinilspermina, trióxido arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafide, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-deamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755, 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunombicina (véase el documento WO 00/50032), metotrexato, gemcitabina, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécucoblastina, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, las epotilonas (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilideno-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[des]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9 hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenodioxo)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-des]acridin-6-ona, N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridinA-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona, dimesna, y camptostar.

Ejemplos de oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido incluyen: G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, e INX3001.

Puede usarse terapia génica para suministrar cualquier gen supresor de tumores. Ejemplos de dichos genes incluyen, aunque sin limitación, p53, que puede suministrarse mediante transferencia génica mediada por virus recombinante (véase la patente de Estados Unidos 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," Gene Therapy, Agosto de 1998; 5(8): 1105-13), y terapia génica para interferón gamma (J Immunol 2000;164:217-222). Para una visión global de las estrategias genéticas para tratar el cáncer, véase Hall et al (Am J Hum Genet 61:785-789,1997) y Kufe et al (Cancer Medicine, 5ª Ed, pág. 876-889, BC Decker, Hamilton 2000).

Ejemplos de antimetabolitos incluyen: 5-fluorouracilo, encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina sódica hidrato, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidenocitidina, 2'-fluorometileno-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina y tiosemicarbazona de 3-aminopiridina-2-carboxaldehído.

Ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de célula cancerosa o específico de célula diana. Ejemplos incluyen Bexxar.

"Inhibidores de la HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que pueden usarse incluyen, aunque sin limitación, lovastatina (MEVACOR®; véanse las patentes de Estados Unidos 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes de Estados Unidos 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes de Estados Unidos 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes de Estados Unidos 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y

5.356.896) y atorvastatina (LIPITOR®; véanse las patentes de Estados Unidos 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952). Las fórmulas estructurales de estos e inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa que pueden usarse en los presentes métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pág. 85-89 (5 de febrero de 1996) y en las patentes de Estados Unidos 4.782.084 y 4.885.314.

5 La expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa como se usa en este documento incluye todas las formas farmacéuticamente aceptables de lactona y de ácido abierta (es decir, donde el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre) así como formas salinas y de éster de compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa, y por lo tanto el uso de dichas sales, ésteres, formas de ácido abiertas y lactona se incluye en el alcance de esta invención.

10 "Inhibidor de la prenil-proteína transferasa " se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil-proteína transferasa, incluyendo la farnesil-proteína transferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteína transferasa tipo I (GGPTasa-I), y geranilgeranil-proteína transferasa tipo-II (GGPTasa-II, también llamada GGPTasa Rab).

15 Ejemplos de inhibidores de la prenil-proteína transferasa pueden encontrarse en las siguientes publicaciones y patentes: documentos WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, patentes de Estados Unidos 5.420.245, 5.523.430, 5.532.359, 5.510.510, 5.589.485, 5.602.098, publicación de patente Europea 0 618 221, publicación de patente Europea 0 675 112, publicación de patente Europea 0 604181, publicación de patente Europea 0 696 593, documentos WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, patente de Estados Unidos n.º 5.661.152, documentos WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, patente de Estados Unidos 5.571.792, documentos WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO, 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y patente de Estados Unidos 5.532.359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de la prenil-proteína transferasa sobre la angiogénesis véase European of Cancer, Vol. 35, N.º 9, pág. 1394-1401(1999).

30 Ejemplos de inhibidores de farnesil proteína transferasa incluyen SARASAR™(4-[2-[4-[(11 R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidinacarboxamida de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nueva Jersey), tipifarnib (Zarnestra® o R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778,123 (un inhibidor de farnesil proteína transferasa de Merck & Company, Whitehouse Station, Nueva Jersey), BMS 214662 (un inhibidor de farnesil proteína transferasa de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, Nueva Jersey).

35 "Inhibidores de la angiogénesis" se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, aunque sin limitación, inhibidores tirosina quinasa, tales como inhibidores de los receptores de tirosina quinase Flt-1 (VEGFR1) y Fik-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de factores de crecimiento derivados de epidermis, derivados de fibroblastos, o derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueantes de integrina, interleuquina-12, polisulfato de pentosano, inhibidores de ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como aspirina e ibuprofeno así como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 como celecoxib y rofecoxib (PNAS, Vol. 45 89, pág. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, pág. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, pág. 573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, pág. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, pág. 83 (1995); Clin. Orthop. Vol. 313, pág. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, pág.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, pág.105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, pág.1625 (1997); Cell, Vol. 93, pág. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, pág. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, pág. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboximidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil-fumagilol, talidomida, arigostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase, Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), y anticuerpos contra VEGF (véase, Nature Biotechnology, Vol. 17, pág. 963-968 (Octubre de 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993); documento WO 00/44777; y documento WO 00/61186).

55 Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, aunque sin limitación, endostatina, ucraina, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaespиро[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentosa sulfatada, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino[N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno disulfonato), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinone (SU5416).

65 Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y también pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase la revisión en Clin. Chem. La. Med. 38:679-692 (2000)). Ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, aunque sin limitación, heparina (véase, Thromb. Haemost.

80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores de fibrinólisis activable por trombina activa, inhibidor [TAFIa]) (véase, *Thrombosis Res.* 101:329-354 (2001)). Ejemplos de inhibidores TAFIa se han descrito en la publicación PCT WO 03/013,526.

5 Ejemplos de inhibidores de quinasa incluyen: agentes que inhiben los receptores de superficie celular y las cascadas de transducción de señales corriente abajo de esos receptores de superficie. Dichos agentes inhiben la proliferación y supervivencia celular. Estos incluyen inhibidores de EGFR (por ejemplo, gefitinib y erlotinib), anticuerpos contra EGFR (por ejemplo C225), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo trastuzumab), inhibidores de IGFR, inhibidores de receptores de citoquinas, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002), serina/treonina
10 quinazinas (incluyendo, aunque sin limitación, inhibidores de Akt tales como los descritos en el documento WO 02/083064, el documento WO 02/083139, el documento WO 02/083140 y el documento WO 02/083138), inhibidores de quinasa Raf (por ejemplo, BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo, CI-1040 y PD-098059), inhibidores de mTOR (por ejemplo, Wyeth CCI-779), e inhibidores de C-abl quinasa (por ejemplo, GLEEVEC™, Novartis Pharmaceuticals). Inhibidores de quinasa adicionales incluyen aquellos que inhiben proteínas implicadas en el ciclo celular. Estos incluyen inhibidores de quinasa Aurora, inhibidores de CDK (por ejemplo, flavopiridol, CYC202, BMS387032 e inhibidores de quinasa tipo polo). Estos también incluyen agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular y de ese modo sensibilizan a las células cancerosas a agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen, por ejemplo, inhibidores de ART, ATM, Chk1 y Chk2.

20 La invención también abarca combinaciones con AINE que son inhibidores selectivos de COX-2. Para los propósitos de esta memoria descriptiva, los AINE que son inhibidores selectivos de COX-2 se definen como aquellos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de al menos 100 veces medida por la relación de CI50 para COX-2 sobre la CI50 para COX-1 evaluada por ensayos celulares o de microsomas. Los inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en el presente método de tratamiento son: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(5H)-
25 furanona; y 5-cloro-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(2-metil-5 piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y, por lo tanto, son útiles en la presente invención incluyen, aunque sin limitación, parecoxib, CELIEBEX® y BEXTRA® o una sal farmacéuticamente
30 aceptable de los mismos.

"Bloqueantes de integrina" se refiere a compuestos que antagonizan selectivamente, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan selectivamente, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico tanto a la integrina $\alpha_v\beta_3$ como a la integrina $\alpha_v\beta_5$, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la integrina o integrinas particulares expresadas en células endoteliales capilares. La expresión también se refiere a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. La expresión también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

40 Combinaciones con compuestos diferentes a compuestos antineoplásicos también están incluidas en los presentes métodos. Por ejemplo, son útiles combinaciones de los compuestos de la invención con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) (colectivamente "agonistas de PPAR") en el tratamiento de ciertas neoplasias. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores γ y δ activados por proliferador nuclear de peroxisomas, respectivamente. Se ha informado de la expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su entorno en angiogénesis en la bibliografía (véase, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31:909-913; *J. Biol. Chem.* 1999;274:9116-9121; *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 2000; 41:2309-2317). Más recientemente, se ha demostrado que los agonistas de PPAR- γ inhiben la respuesta angiogénica a VEGF *in vitro*; tanto troglitazona como maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de neovascularización de la retina en ratones (*Arch. Ophthalmol.* 2001; 119:709-717). Ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/δ incluyen, aunque sin limitación, tiazolidinedionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico, y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcromane-2-carboxílico.

55 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con uno o más inhibidores de resistencia inherente a múltiples fármacos (MDR), en particular MDR asociada con altos niveles de expresión de proteínas transportadoras. Dichos inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valspodar).

60 Agentes antineoplásicos adicionales también incluyen agentes activables por hipoxia (por ejemplo, tirapazamina), inhibidores del proteasoma (por ejemplo, lactacistina y bortezomib), inhibidores de ubiquitina, inhibidores de HDM2, activadores de TNF, inhibidores de BUB-R, inhibidores de CENP-E, e interferón alfa.

65 Los compuestos de la invención también pueden emplearse junto con uno o más agentes antieméticos para tratar las náuseas o la emesis, incluyendo emesis aguda, retardada, de fase tardía, y anticipada, que puede resultar del

uso de un compuesto de la presente invención, solo o con radioterapia. Para la prevención o tratamiento de la emesis, puede usarse un compuesto de la presente invención junto con uno o más agentes antieméticos diferentes, especialmente antagonistas del receptor de neuroquinina-1, receptor 5HT3, antagonistas, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron, y zatisetrón, agonistas del receptor GABAB, tal como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten o los descritos en las patentes de Estados Unidos 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antipamínrgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo proclorperazina, flufenazina, tioridazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En una realización, se administra un agente antiemético seleccionado entre un antagonista del receptor de neuroquinina-1, un antagonista del receptor 5HT3 y un corticosteroide como adyuvante para el tratamiento o prevención de la emesis puede resultar tras la administración de los compuestos de la invención.

Ejemplos de antagonistas del receptor de neuroquinina-1 que pueden usarse junto con los compuestos de la invención se describen en las patentes de Estados Unidos 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, y 5.719.147. En una realización, el antagonista del receptor de neuroquinina-1 para su uso junto con los compuestos de la presente invención se selecciona entre: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en la patente de Estados Unidos 5.719.147.

También puede administrarse un compuesto de la presente invención con uno o más fármacos potenciadores inmunológicos, tales como, por ejemplo, levamisol, isoprinosina y Zadaxin.

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto (o una composición que comprende un compuesto) de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente (administrados juntos o secuencialmente) donde las cantidades de los compuestos/tratamientos provocan el efecto terapéutico deseado.

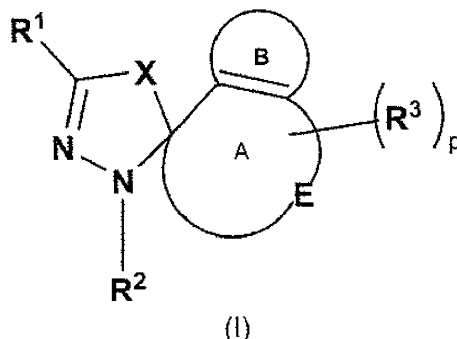
Cuando se administra una terapia de combinación a un paciente que necesita dicha administración, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes terapéuticos, puede administrarse en cualquier orden tal como, por ejemplo, secuencialmente, de forma concurrente, juntos, simultáneamente y similares. Las cantidades de los diversos agentes activos en dicha terapia de combinación pueden ser cantidades diferentes (cantidades diferentes de dosificación) o las mismas cantidades (mismas cantidades de dosificación). Por tanto, para propósitos de ilustración, un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional pueden presentarse en cantidades fijas (cantidades de dosificación) en una unidad monodosis (por ejemplo, una cápsula, un comprimido y similares). Un ejemplo comercial de dicha unidad monodosis que contiene cantidades fijas de dos compuestos activos diferentes es VYTORIN® (disponible en Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, Nueva Jersey).

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en este documento y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación. Los compuestos de la invención también pueden administrarse secuencialmente con agentes terapéuticos conocidos cuando es inapropiada una formulación de combinación. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse antes o después de la administración del agente terapéutico conocido. Dichas técnicas pertenecen a las habilidades de los expertos en la materia así como del personal clínico.

Los expertos en la materia apreciarán que podrían hacerse cambios a las realizaciones descritas anteriormente sin alejarse del amplio concepto inventivo de la misma. Se entiende, por lo tanto, que esta invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas, sino que pretende cubrir modificaciones que están dentro del espíritu y alcance de la invención, definida por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (I), o una sal, un solvato, un éster o un estereoisómero o isómero geométrico farmacéuticamente aceptables del mismo:



- 5 en la que X, R¹, R², R³, p, E, el anillo A y el anillo B se seleccionan independientemente entre sí, y en la que:
 p es 0, 1, 2, 3 o 4;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en S, S(O) y S(O)₂;
 el anillo A (incluyendo E y la insaturación mostrada) es un anillo cicloalqueno o heterocicloalqueno de 4-8
 10 miembros;
 E se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R⁴)(R⁵)-, -N(R⁶)-, -N(C(Y)R⁷)-,
 -N(C(Y)OR⁸)-, -N(C(Y)N(R⁹)(R¹⁰))-, -C(O)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(O)-, -S(O)₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-S(O)₂-, -C(O)-O-, -O-C(O)-,
 -O-N(R⁶)-, -N(R⁶)-O-, -N(R⁶)-N(R¹²)-, -N=N-, -C(R⁷)=N-, -C(O)-C(R⁷)=N-, -C(O)-N=N-, -O-C(Y)-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-C(Y)-
 O-, -N(R¹¹)-C(Y)-N(R¹²)-, -C(Y)-N(R¹¹)-O-, -C(Y)-N(R¹¹)-N(R¹²)-, -O-N(R¹¹)-C(Y)- y -N(R¹²)-N(R¹¹)-C(Y)-,
 15 en donde cada Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (=O), (=S), (=N(R¹³)), (=N(CN)),
 (=N(OR¹⁴)), (=N(R¹⁵)(R¹⁶)) y (=C(R¹⁷)(R¹⁸));
 el anillo B es un anillo aromático o heteroaromático, o un anillo alicíclico parcialmente insaturado, o un anillo
 heterocíclico parcialmente insaturado,
 en donde dicho anillo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes,
 20 que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que
 consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino,
 arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno,
 azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴,
 -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;
 25 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo y
 heterocicloalqueno,
 en donde cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho
 cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo y cada uno de dicho heterocicloalqueno están sin sustituir u
 opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes,
 30 estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂,
 alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-,
 heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰,
 -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹,
 -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;
 35 R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(Z)R⁷, -C(Z)NR⁹R¹⁰ y -C(Z)OR⁸,
 en los que cada Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (=O), (=S), (=N(R¹³)), (=N(CN)),
 (=N(OR¹⁴)), (=N(R¹⁵)(R¹⁶)) y (=C(R¹⁷)(R¹⁸));
 cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo,
 heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno,
 40 heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²¹SO₂R²⁴,
 -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴,
 -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶ y -NR²³-C(NH)-N(R²⁶)₂, en los que cada uno de dicho
 alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno
 de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada
 45 uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno,
 cada uno de dicho heterocicloalquilo, y cada uno de dicho heterocicloalqueno están sin sustituir u opcionalmente
 sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada
 sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo,
 haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno,
 50 heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰,
 -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-
 CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶,
 o, como alternativa, cuando p es 2, 3 o 4, dos grupos R³ cualesquiera enlazados al mismo átomo de carbono del

anillo se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espirocicloalquilo, un anillo espirocicloalqueno o un anillo espiroheterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-, o un anillo espiroheterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados

5 entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-,
o, como alternativa, R² y R³, junto con el átomo al que están unidos, se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-,
10 -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-, o un anillo heterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-;

cada R⁴ (cuando no está unido con R⁵) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴,
15 -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶,
en los que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo y cada uno de dicho heterocicloalqueno están sin sustituir u opcionalmente sustituidos
20 independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴,
25 -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶,
cada R⁵ (cuando no está unido con R⁴) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴,
30 -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶,
en los que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo y cada uno de dicho heterocicloalqueno están sin sustituir u opcionalmente sustituidos
35 independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴,
40 -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶,
o, como alternativa, R⁴ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno, un anillo heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o un anillo heterocicloalqueno que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S,

45 en los que dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heterocicloalqueno están cada uno sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰,
50 -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR¹²C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -C(S)R²⁴, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno,

55 en donde cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo y cada uno de dicho heterocicloalqueno están sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴,
60 -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

65 cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo,

heterocicloalqueno,

en los que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo y cada uno de dicho heterocicloalqueno están sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno,

en donde cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo y cada uno de dicho heterocicloalqueno están sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

cada R⁹ (cuando no está unido con R¹⁰) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno,

en donde cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo, y cada uno de dicho heterocicloalqueno están sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

cada R¹⁰ (cuando no está unido con R⁹) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno,

en donde cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho heterocicloalquilo y cada uno de dicho heterocicloalqueno están sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

o, como alternativa, R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo o un anillo heterocicloalqueno que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S,

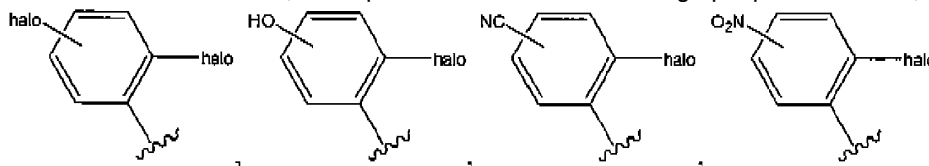
en los que dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heterocicloalqueno están cada uno sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶;

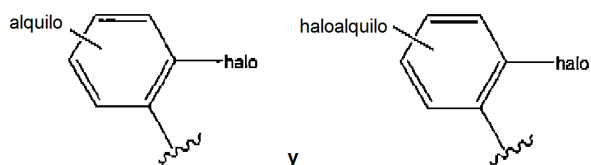
cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno,

en los que cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno, cada uno de dicho heteroalqueno, cada uno de dicho alquino, cada uno de dicho heteroalquino, cada uno de dicho arilo, cada uno de dicho heteroarilo, cada uno de dicho cicloalquilo, cada uno de dicho cicloalqueno, cada uno de dicho

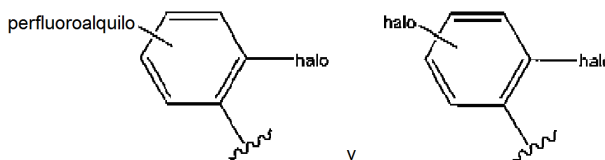
- anillo heterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S;
- cada R²³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo;
- 5 cada R²⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo;
- cada R²⁵ (cuando no está unido con R²⁶) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo; y
- 10 cada R²⁶ (cuando no está unido con R²⁵) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, halocicloalquilo;
- o, como alternativa, R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo o un anillo heterocicloalquenilo que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.
- 15 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo A es un anillo heterocicloalquileno de 5-6 miembros y E se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -N(R⁶)-.
3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(S)R²⁴.
- 20 4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que el anillo A es un anillo heterocicloalquileno de 5 miembros.
5. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que el anillo A es un anillo heterocicloalquileno de 6 miembros.
- 25 6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo B es un anillo aromático sin sustituir o un anillo aromático que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²²,
- 30 -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo B es un anillo benzo sin sustituir o un anillo benzo que está sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²²,
- 35 -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
- 40 8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es arilo sin sustituir o arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴,
- 45 -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR²¹R²² y haloalquilo.
- 50

10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en;



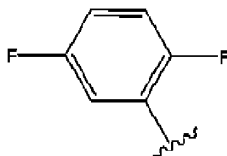


11. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en:



5

12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es:



10 13. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)R⁷, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -C(O)OR⁸.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 0 y R³ no está presente.

15 15. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 1, 2, 3 o 4 y cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -C(O)R²⁴, -C(S)R²⁴, -C(O)OR²⁰ y -C(O)NR²⁵R²⁶,

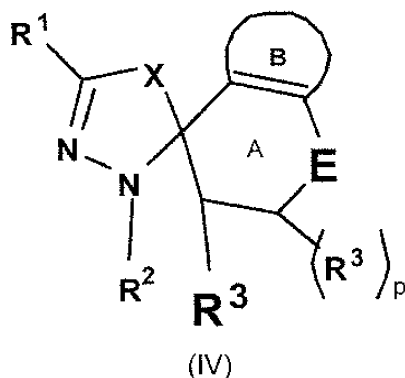
20 en donde cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alquenilo y cada uno de dicho heteroalquenilo, están sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, azido, -OR¹⁹, -OC(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -NR²³SO₂R²⁴, -NR²³C(O)OR²⁰, -NR²³C(O)R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁹, -S(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -OC(O)R²⁴, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²³C(N-CN)NR²⁵R²⁶ y -NR²³C(O)NR²⁵R²⁶.

25 16. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 2, 3 o 4, y dos grupos R³ cualesquiera unidos al mismo átomo A del anillo se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espirocicloalquilo, un anillo espirocicloalquenilo, un anillo espiroheterocicloalquilo que contienen de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-, o un anillo espiroheterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-.

30 17. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R² y R³ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalquenilo, un anillo heterocicloalquilo que contienen de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-, o un anillo heterocicloalquenilo que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -NH-, -NR⁶-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -O-.

35 18. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un solvato, un éster o un estereoisómero o isómero geométrico farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (IV):

40



E se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(R^4)(R^5)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-N(R^6)-$;

el anillo B es un anillo aromático sin sustituir o sustituido o un anillo heteroaromático sin sustituir o sustituido de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, cuyos heteroátomos en el anillo pueden ser iguales o diferentes, estando cada heteroátomo del anillo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en N, S, O, S(O) y S(O)₂, estando dichos sustituyentes en dicho anillo aromático o dicho anillo heteroaromático (cuando está presente) independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$;

R¹ es arilo sin sustituir o arilo sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^9R^{10}$ y $-C(O)OR^8$; p es 0, 1 o 2; y

cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(S)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(O)NR^{25}R^{26}$,

en donde cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno están sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

19. Un compuesto de la reivindicación 18, en el que:

E se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$ y $-N(R^6)-$;

el anillo B es un resto sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en benzo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

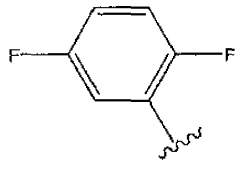
R¹ es fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{21}R^{22}$ y haloalquilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^9R^{10}$ y $-C(O)OR^8$; p es 0 o 1; y

cada R³ (cuando está presente) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno,

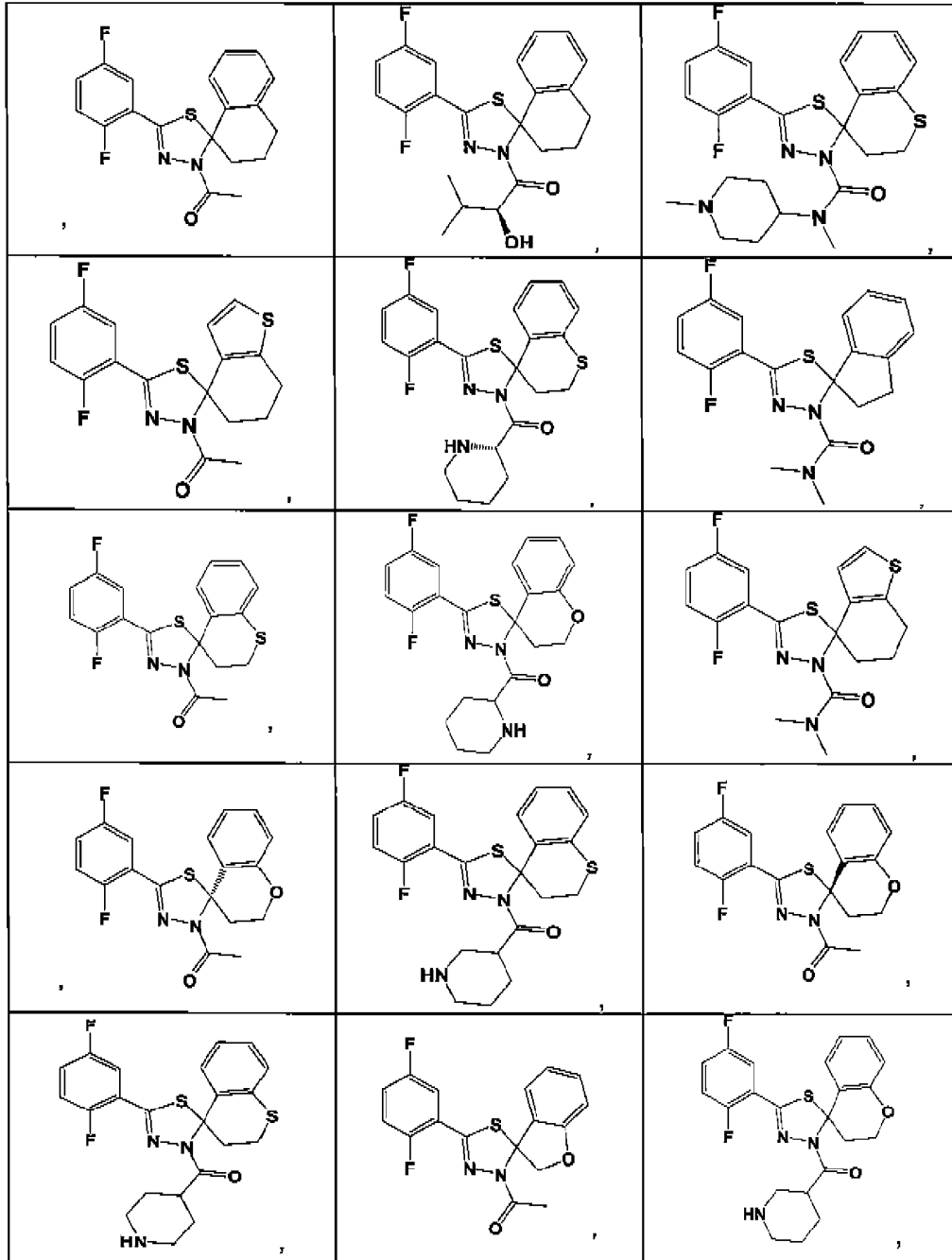
en donde cada uno de dicho alquilo, cada uno de dicho heteroalquilo, cada uno de dicho alqueno y cada uno de dicho heteroalqueno están sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo de oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, azido, $-OR^{19}$, $-OC(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}SO_2R^{24}$, $-NR^{23}C(O)OR^{20}$, $-NR^{23}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$, $-SR^{19}$, $-S(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{23}C(N-CN)NR^{25}R^{26}$ y $-NR^{23}C(O)NR^{25}R^{26}$.

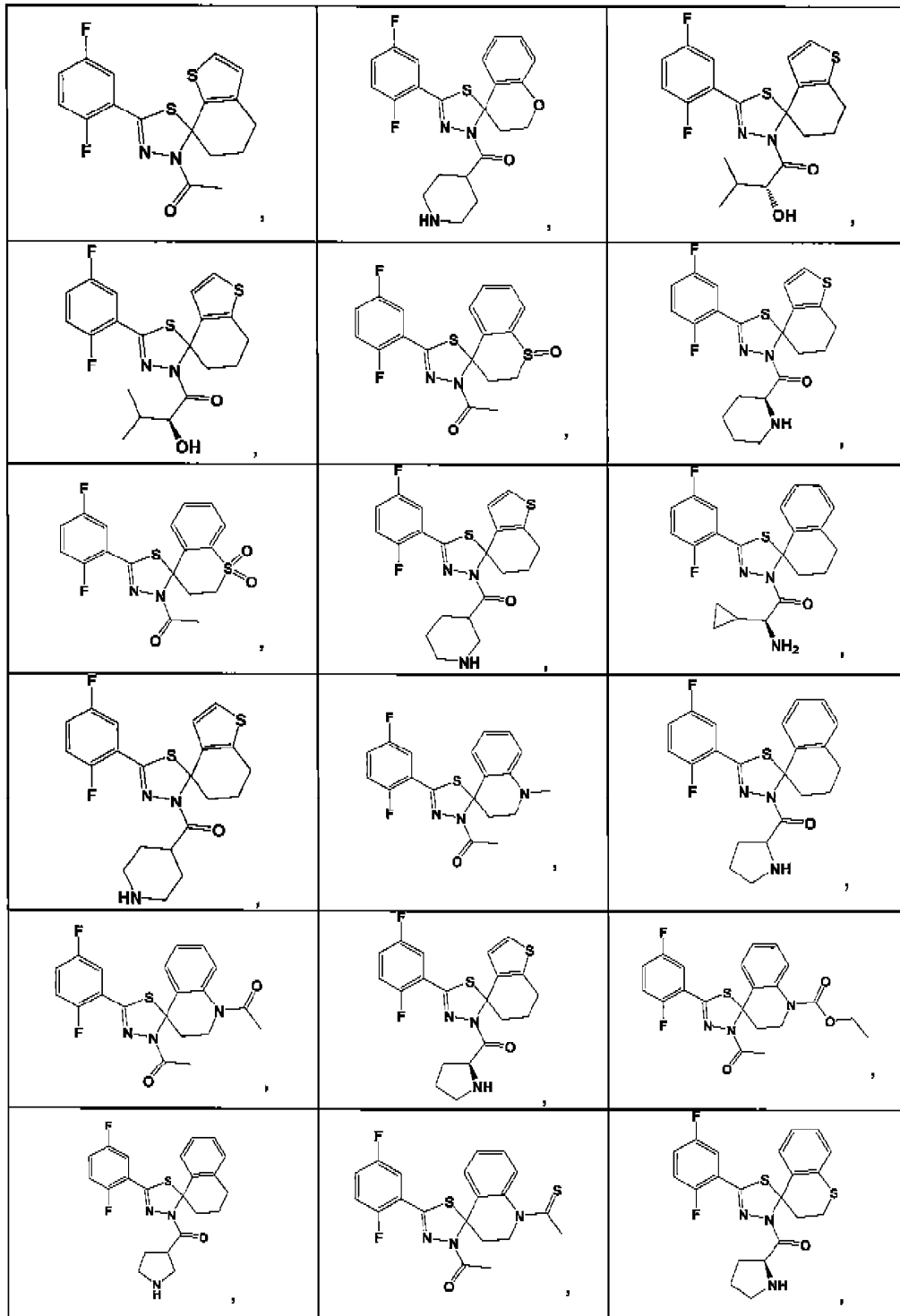
20. Un compuesto de la reivindicación 19, en el que R¹ es:

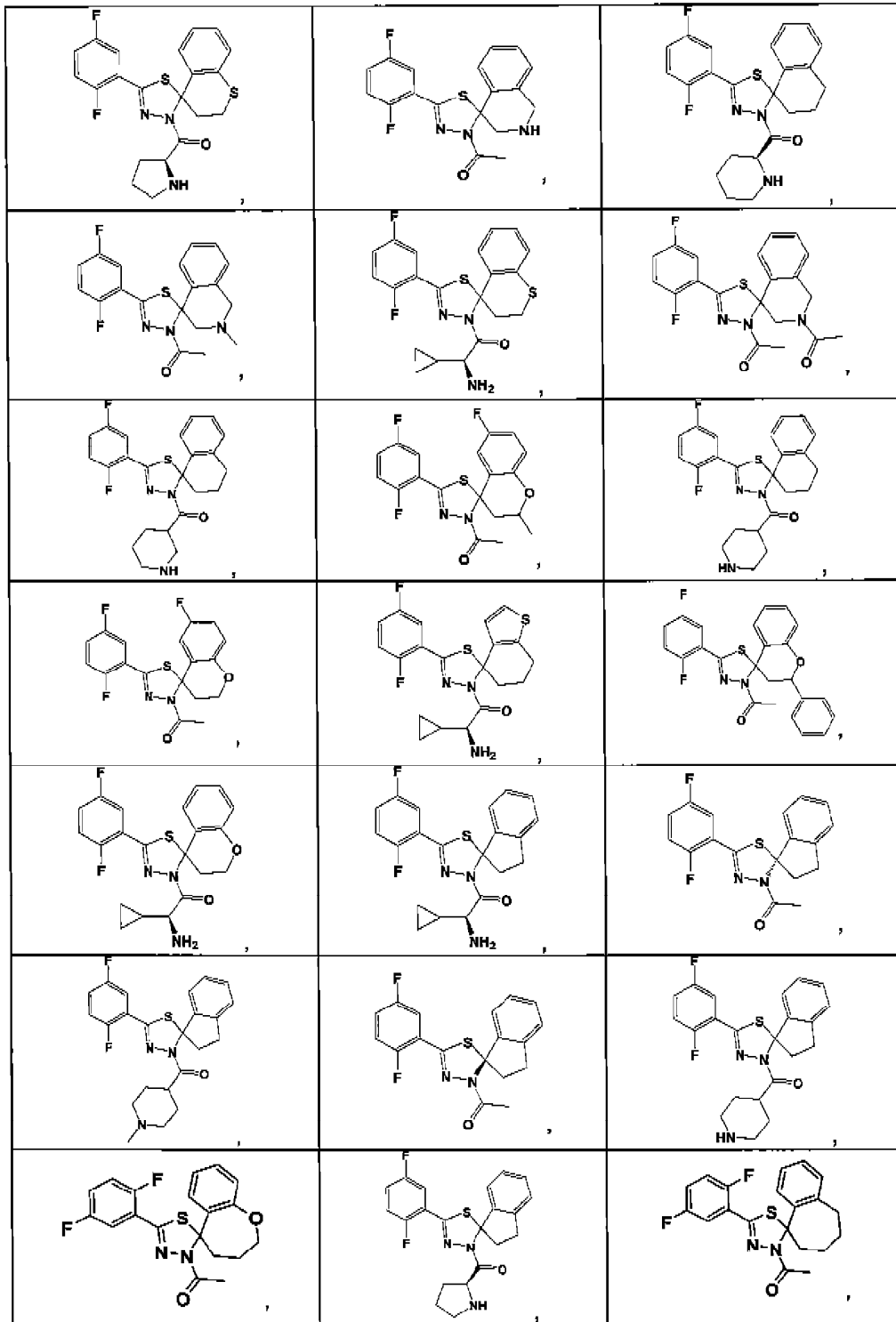


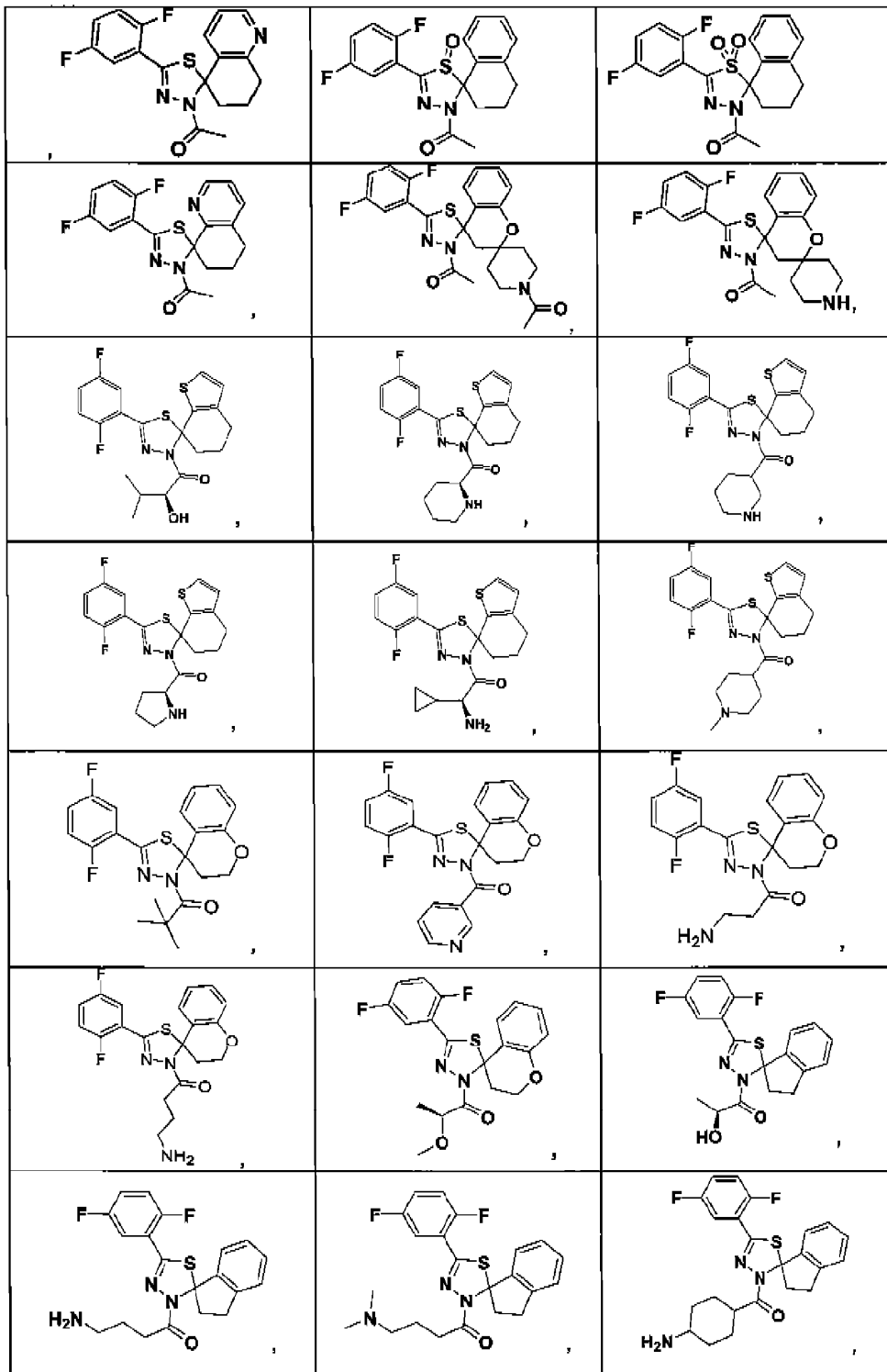
y
 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{20}$ y $-C(S)R^{24}$.

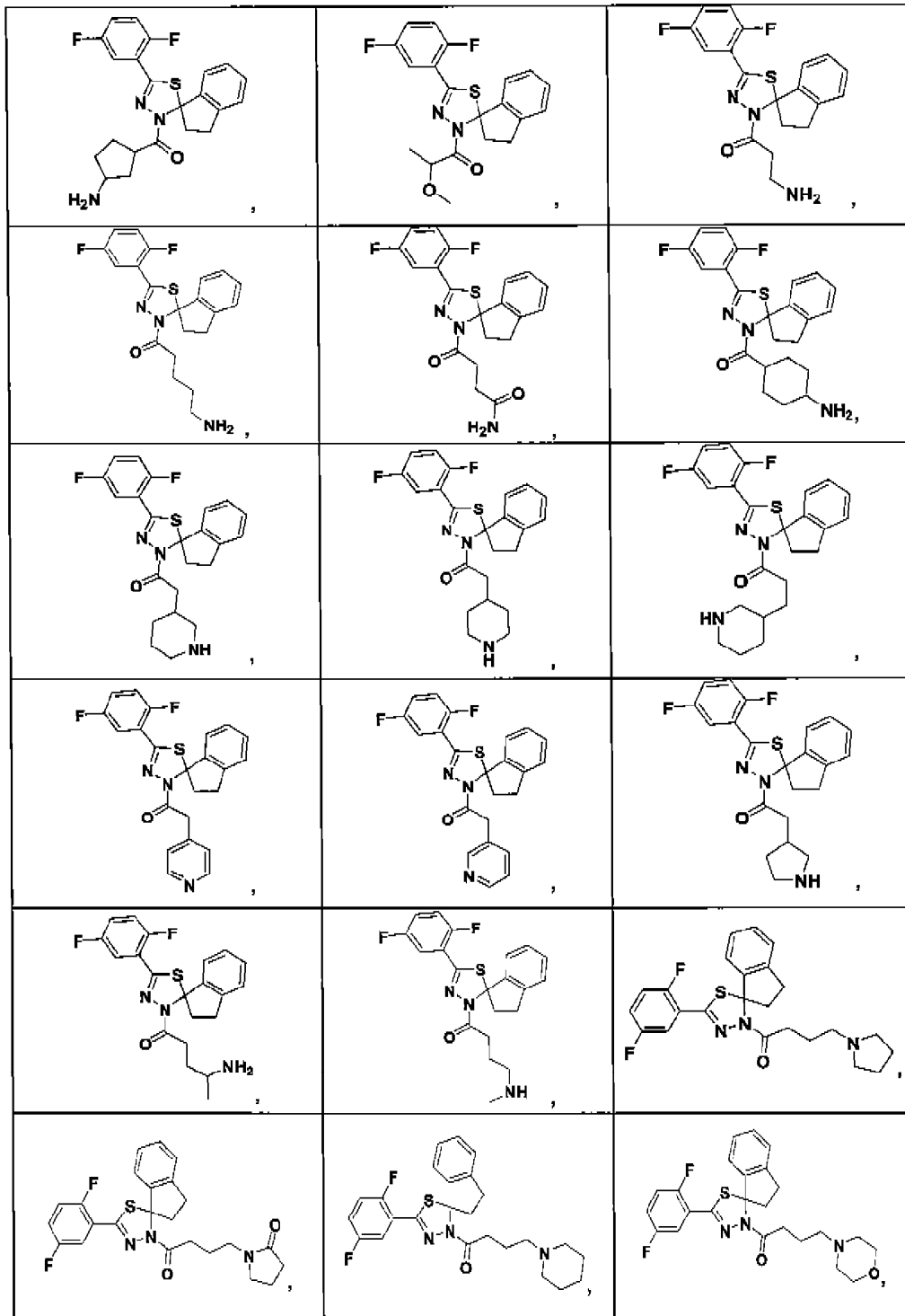
- 5 21. Un compuesto, o una sal, un solvato, un éster o un estereoisómero o isómero geométrico farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionados entre el grupo que consiste en:

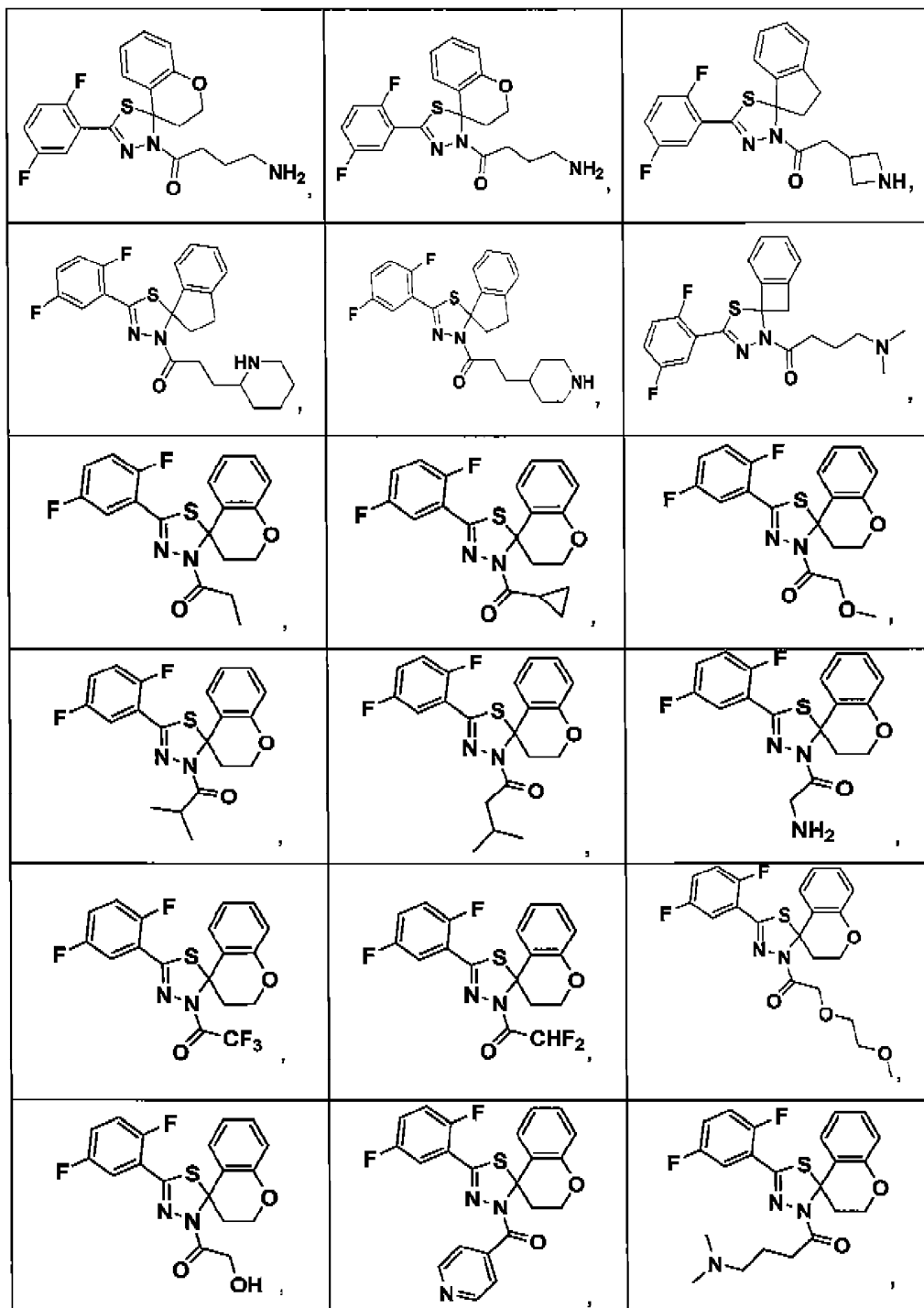


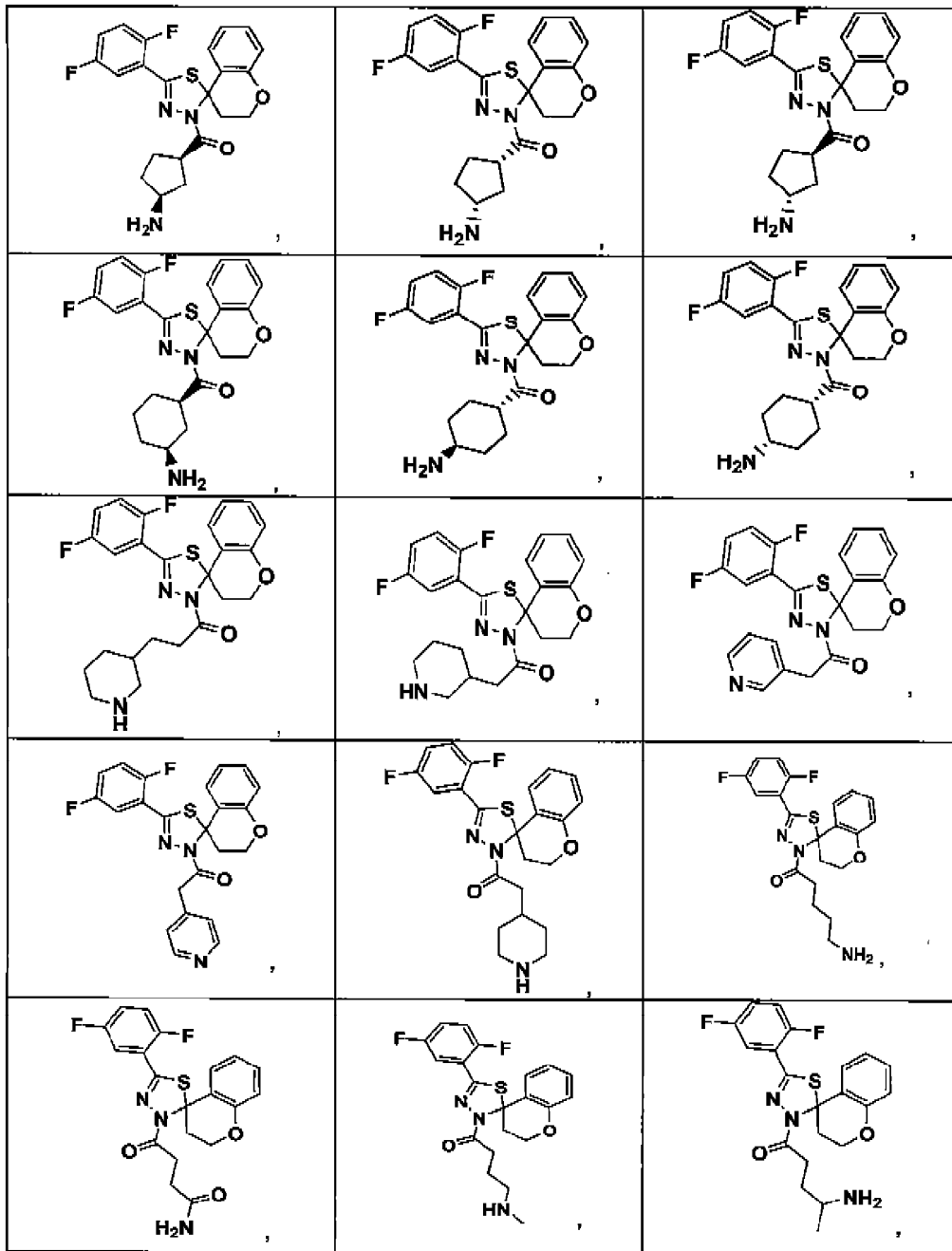


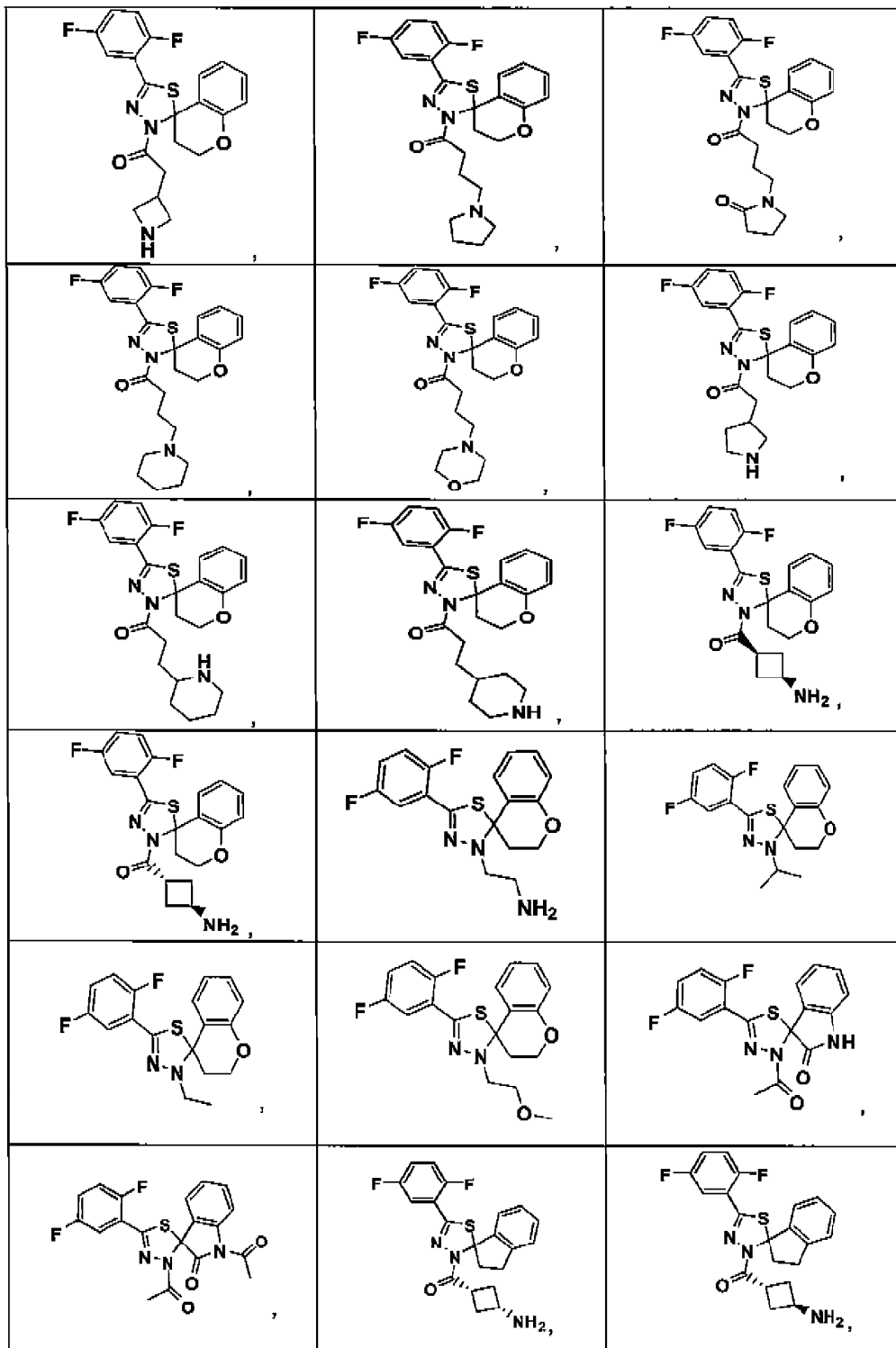


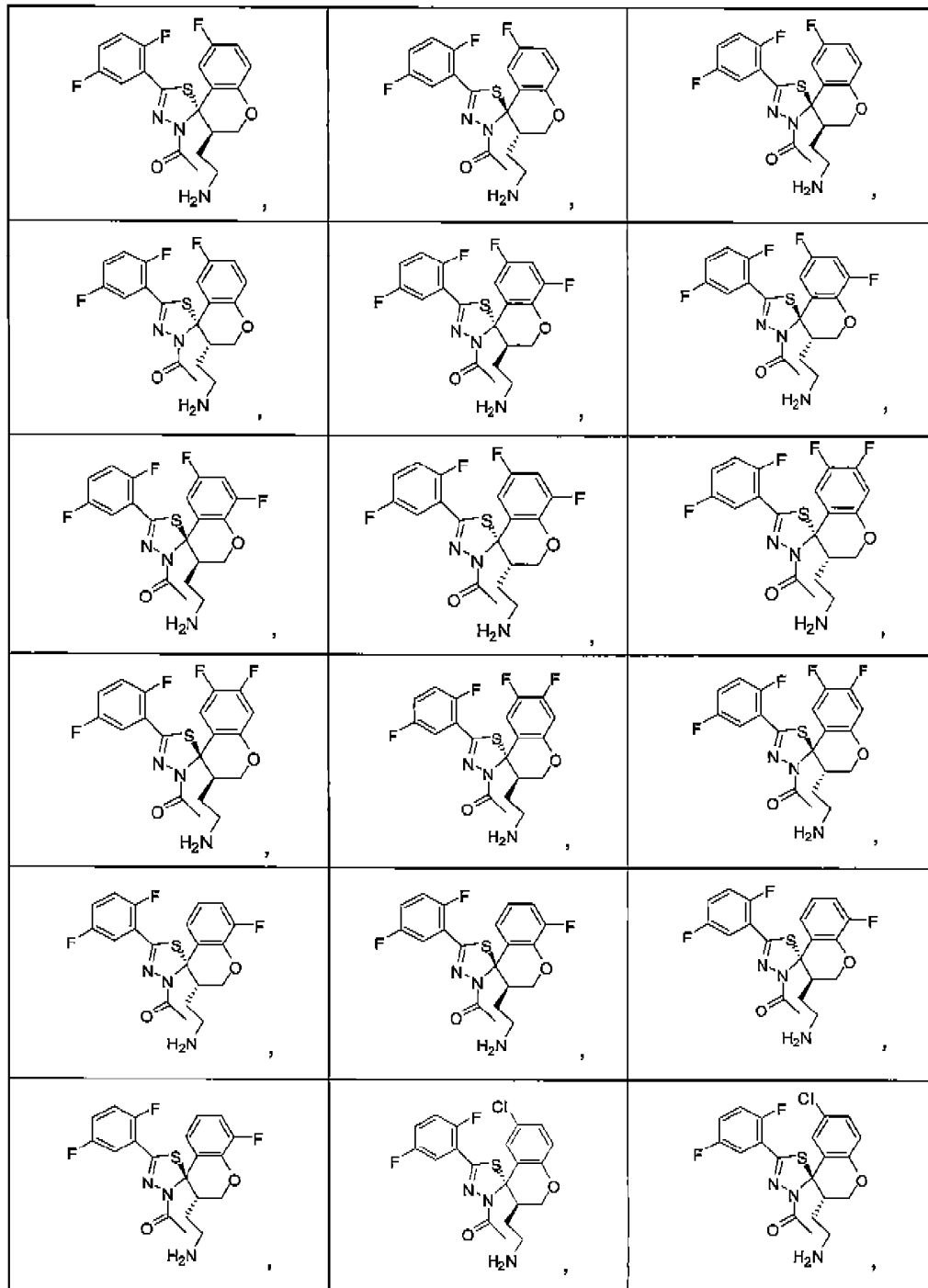


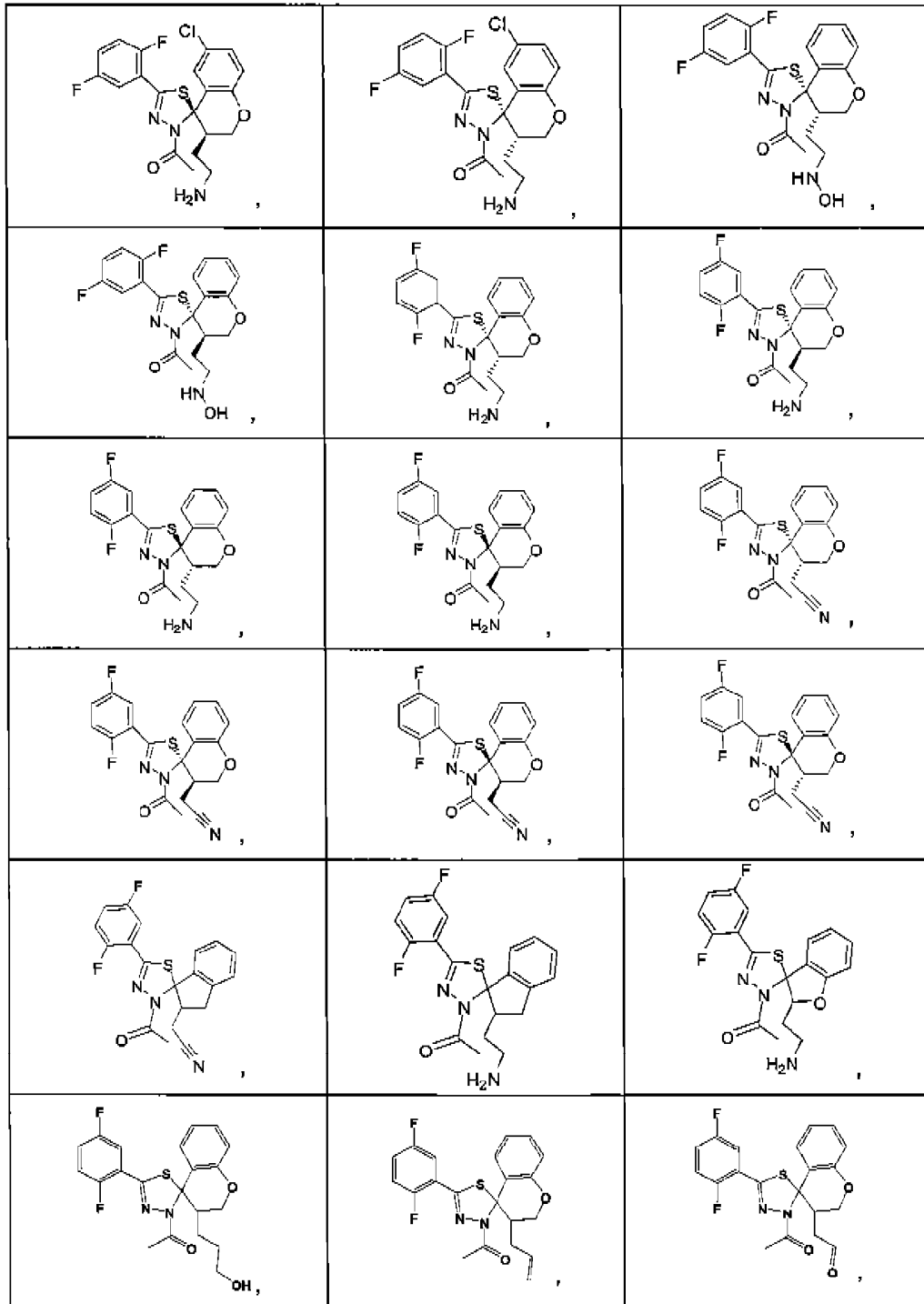


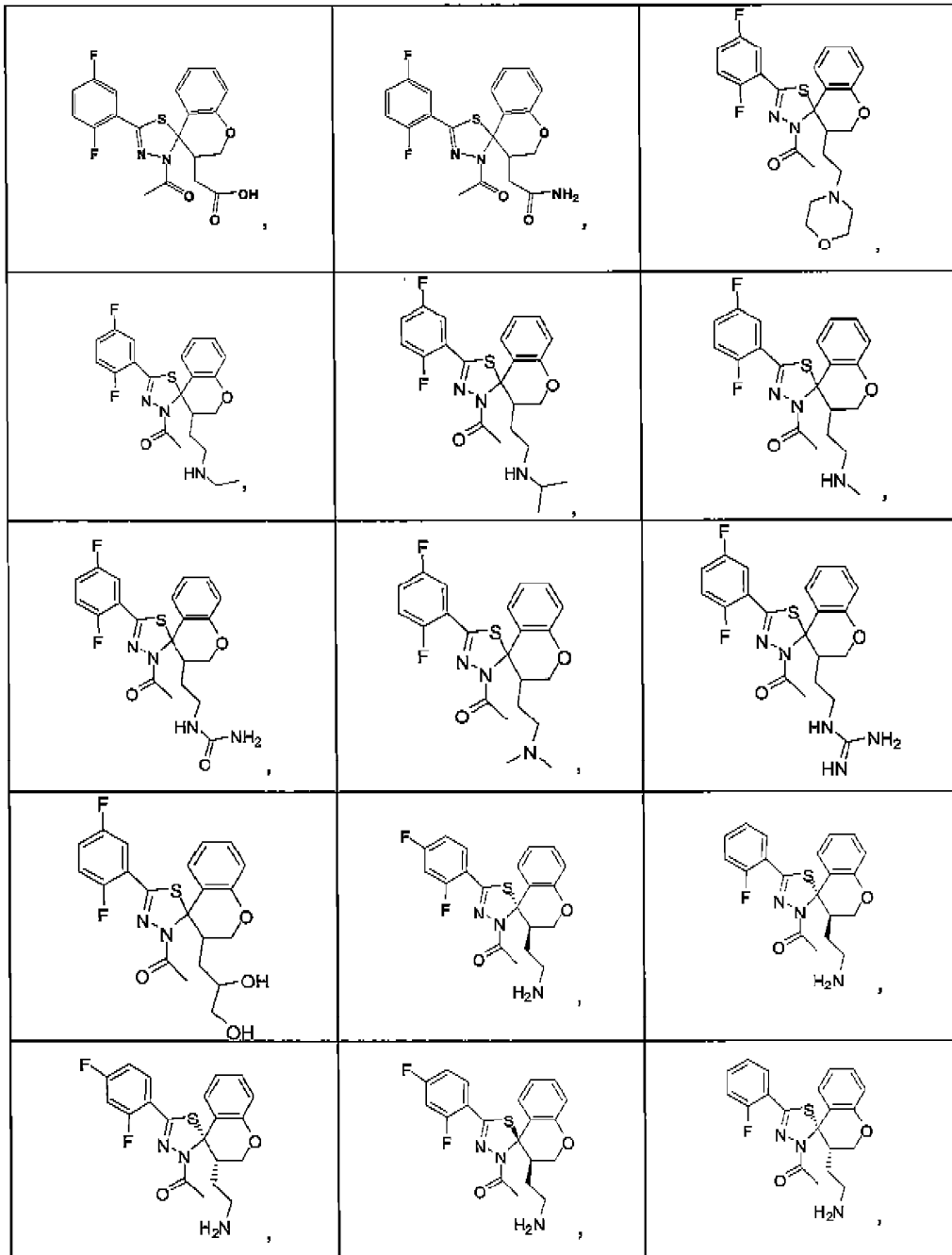


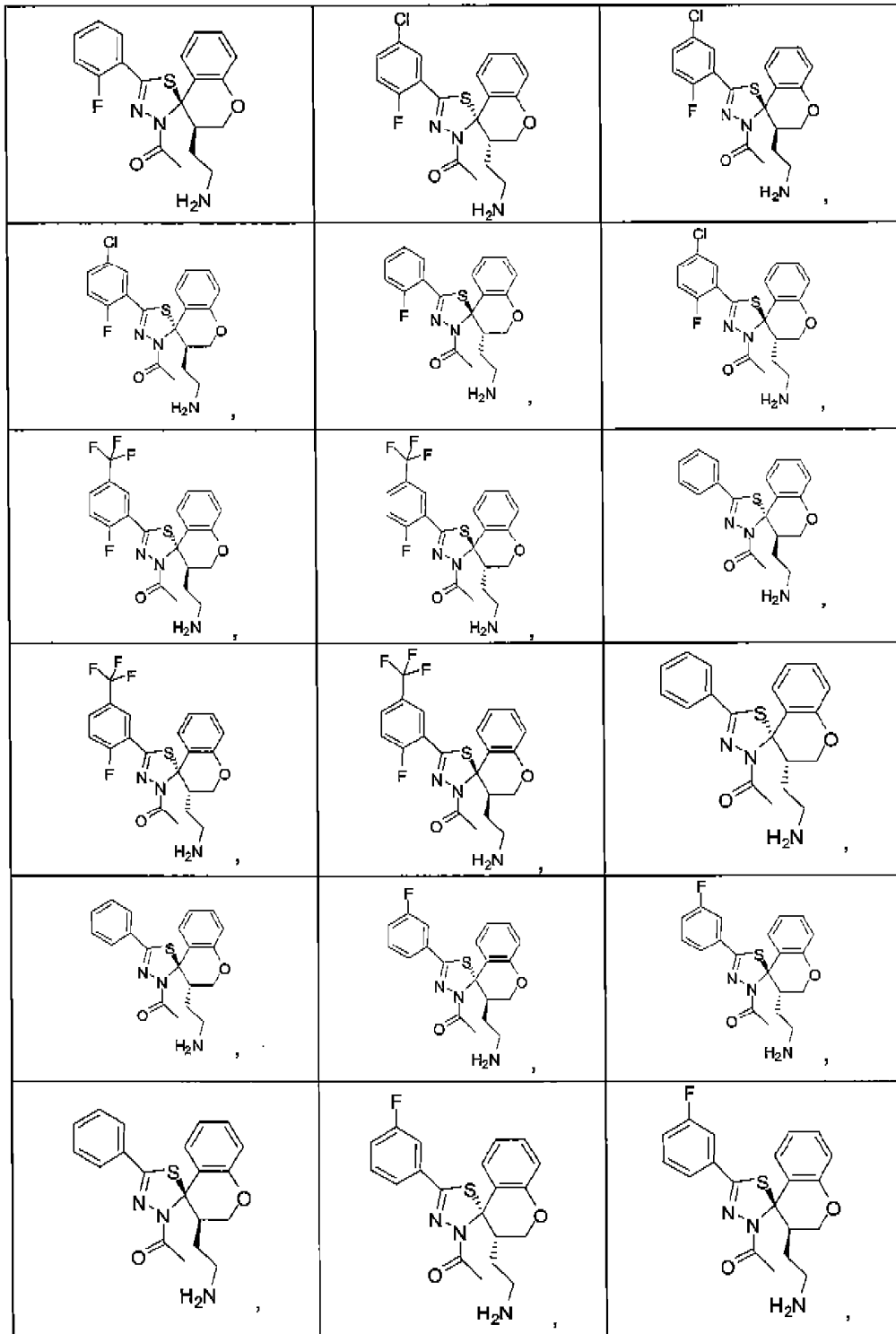


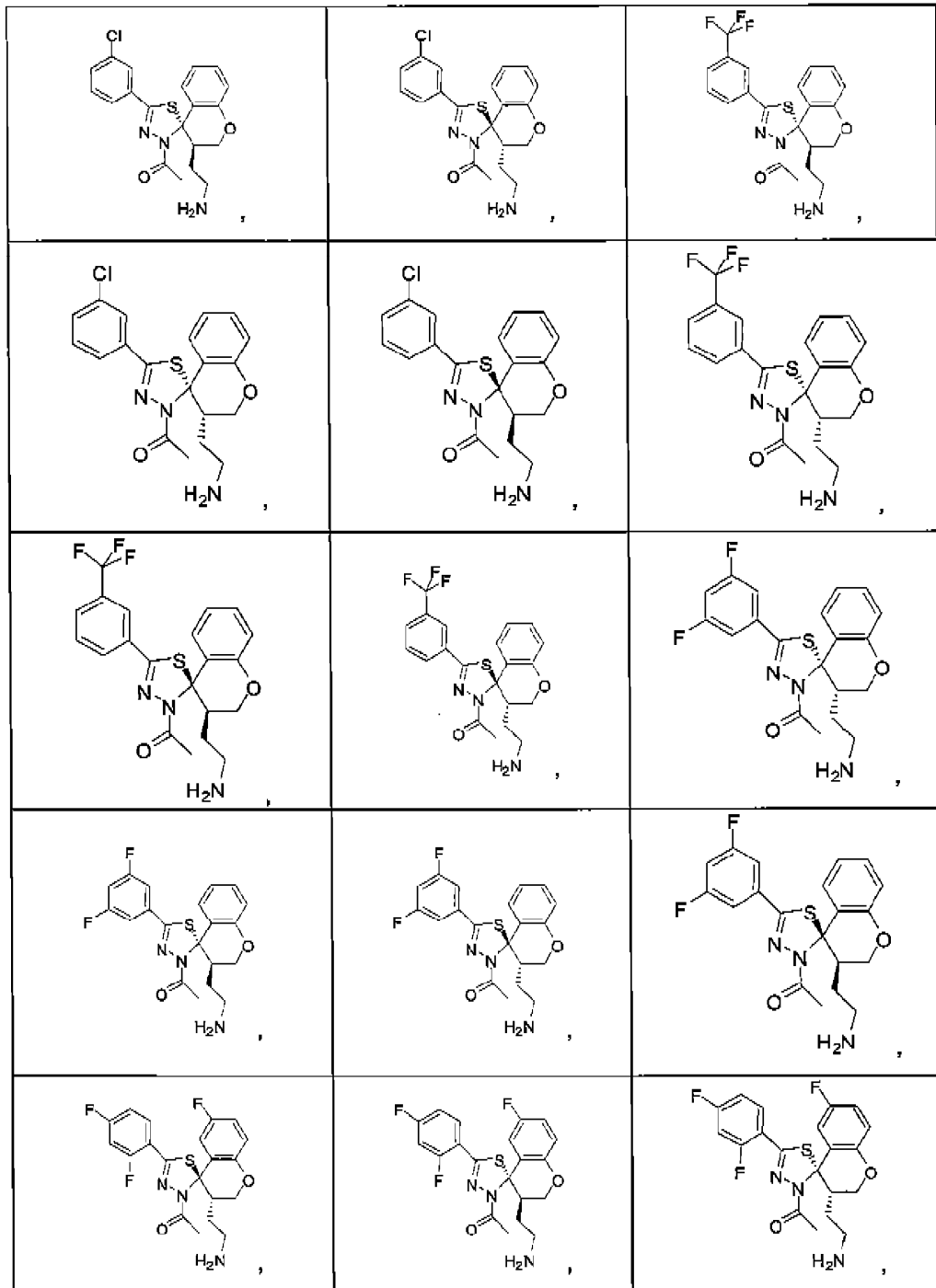


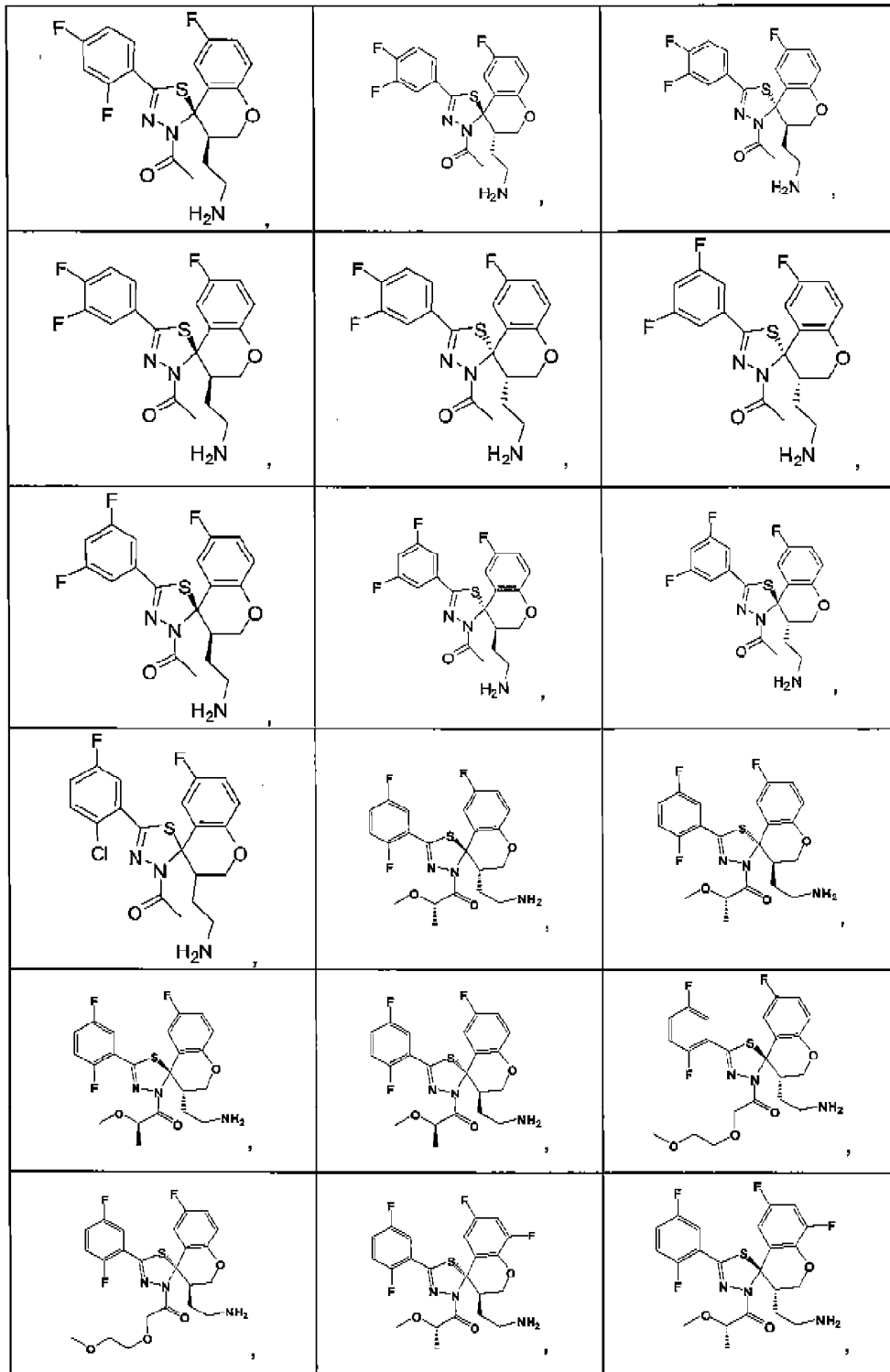


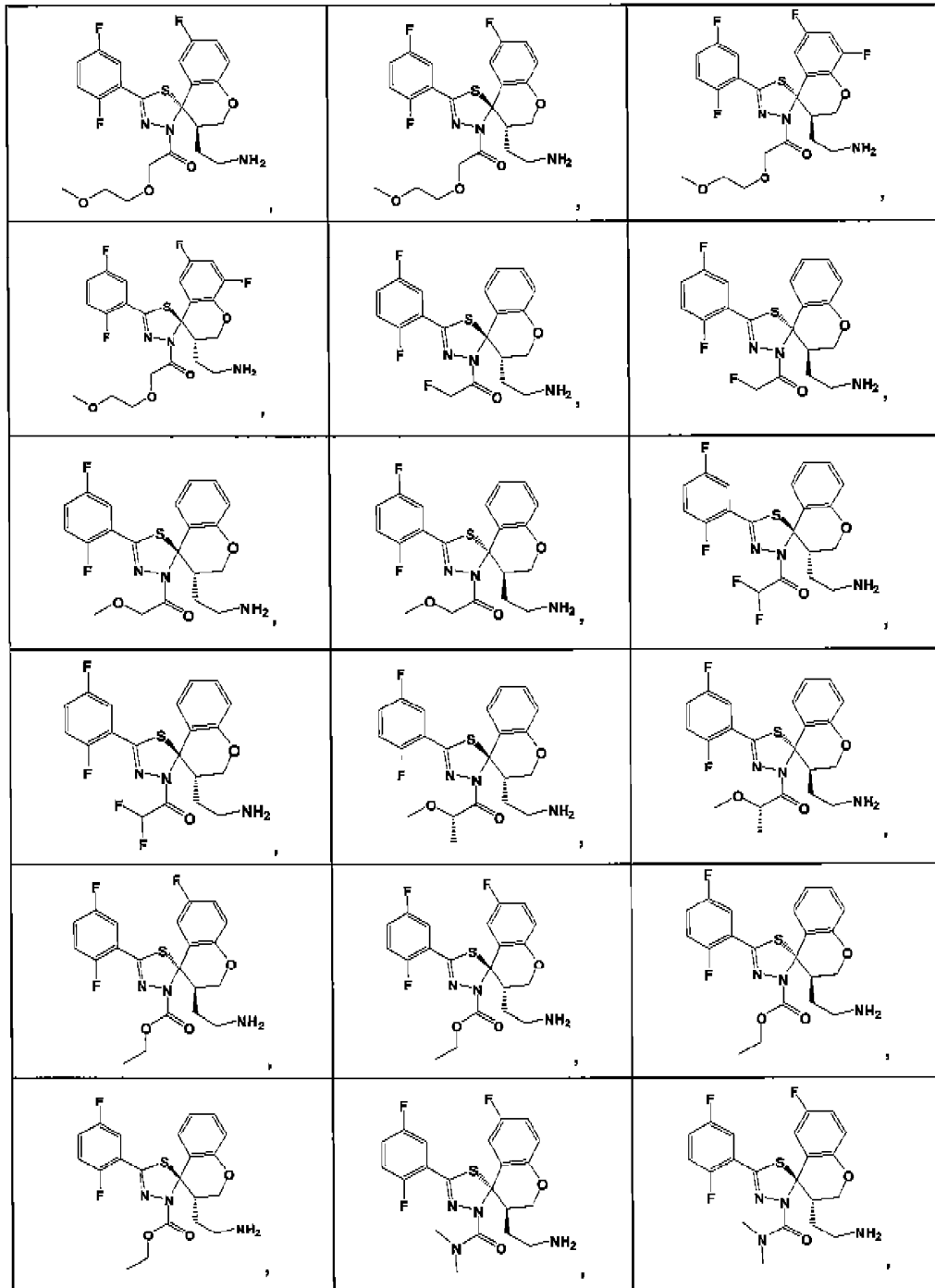


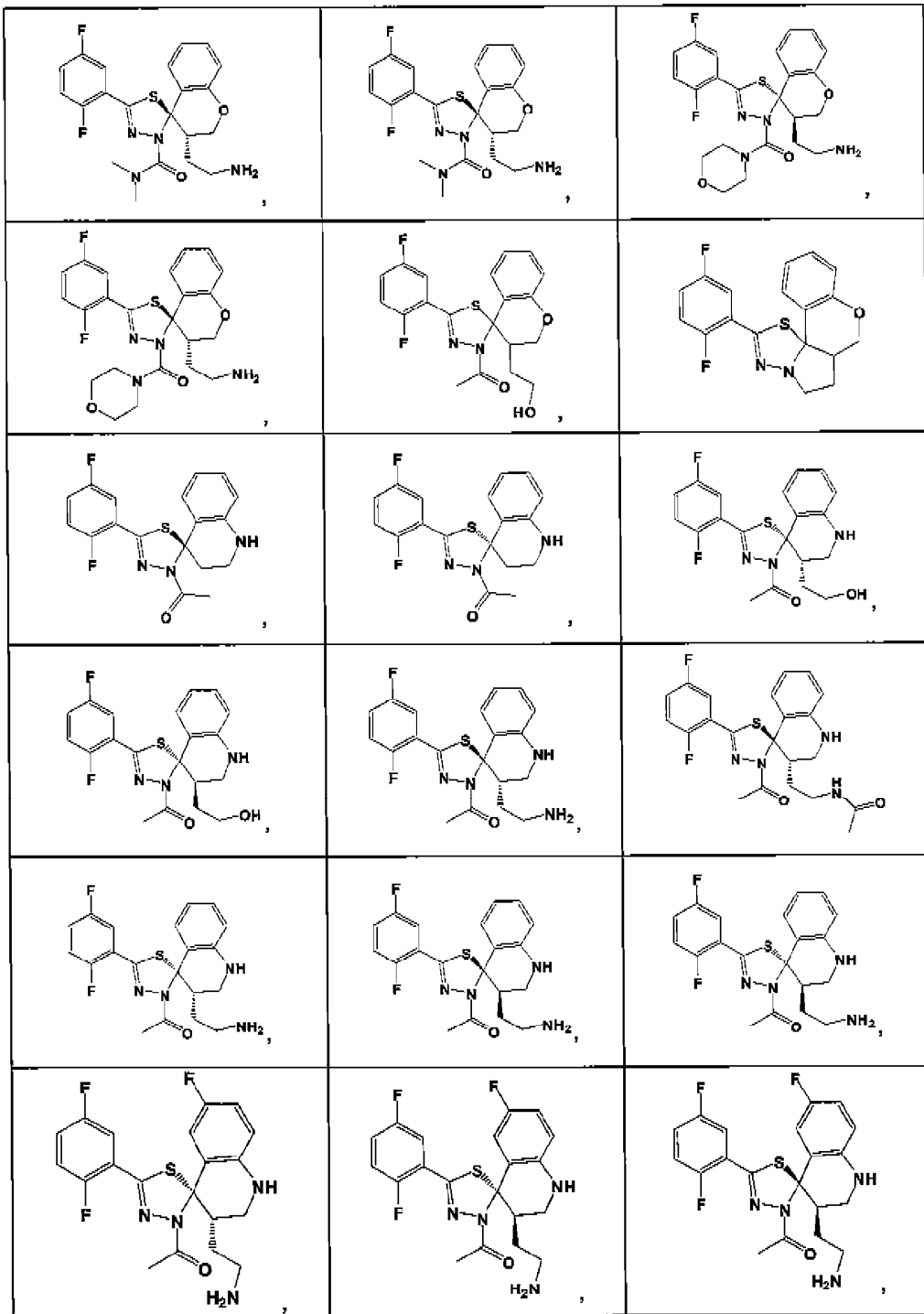


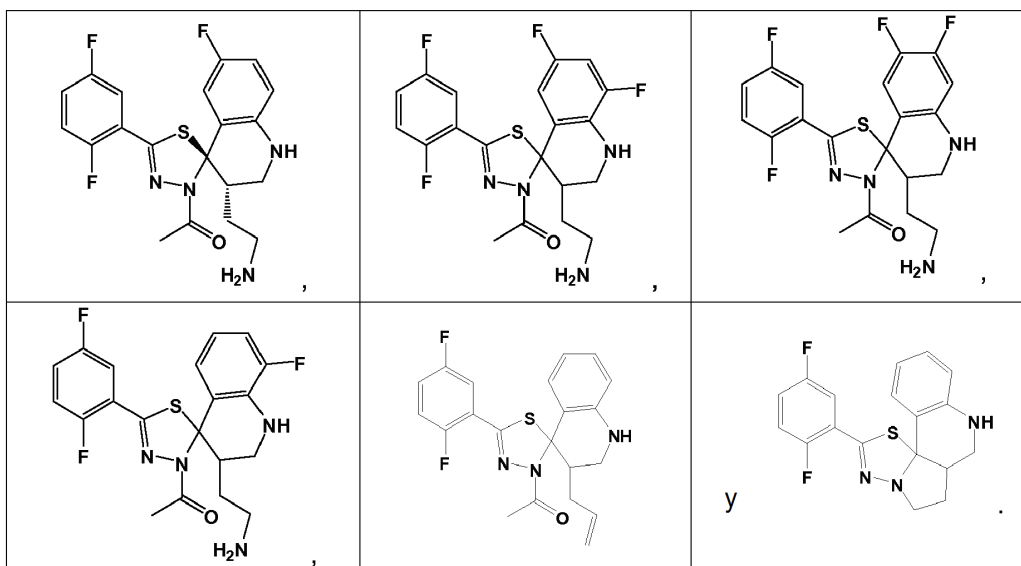




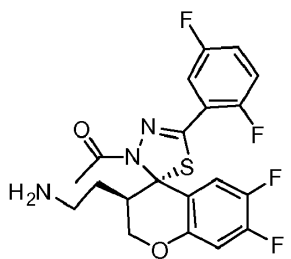








22. El compuesto de la reivindicación 21 con la estructura:



5

23. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 22.

24. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal, un solvato, un éster o un estereoisómero o isómero geométrico farmacéuticamente aceptables del mismo, o la sal de la reivindicación 23 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

25. Una composición farmacéutica de la reivindicación 24, que comprende adicionalmente al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

15

26. Una composición farmacéutica de la reivindicación 25, en la que dicho al menos un agente terapéuticamente activo adicional se selecciona entre:

20

moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos, inhibidores/agentes estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de topoisomerasa, oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido, antimetabolitos, anticuerpos acoplados a agentes citotóxicos, radioisótopos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la prenil-transferasa, inhibidores de la farnesil proteína transferasa, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de quinasa, inhibidores de COX2, bloqueantes de integrina, agonistas de PPAR, inhibidores de MDR, agentes activables por hipoxia, inhibidores del proteasoma, inhibidores de ubiquitina, inhibidores de HDM2, activadores de TNF, inhibidores de BUB-R, inhibidores de CENP-E e interferón.

25

27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal, un solvato, un éster o un estereoisómero o isómero geométrico farmacéuticamente aceptables del mismo o la sal de la reivindicación 23, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a o causada por proliferación celular aberrante.

30

28. El compuesto para el uso de la reivindicación 27, para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, hiperplasia, hipertrofia cardiaca, enfermedades autoinmunitarias, trastornos fúngicos, artritis, rechazo de injertos, enfermedad inflamatoria del intestino, trastornos inmunitarios, inflamación, angiogénesis tumoral y proliferación celular inducida por un procedimiento médico.

35

29. El compuesto para uso de la reivindicación 27, para tratar una enfermedad seleccionada entre cáncer de tumor sólido y cáncer hematológico.

30. El compuesto para uso de la reivindicación 27, para tratar una enfermedad seleccionada entre cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer cerebral, cáncer de colon, cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides, cáncer del cuello del útero, cáncer testicular y cáncer de la sangre.
- 5 31. El compuesto para uso de la reivindicación 27, para tratar una enfermedad seleccionada entre: cáncer cardiaco, cáncer pulmonar, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto genitourinario, cáncer hepático, cáncer de hueso, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico, cáncer hematológico, cáncer de piel, cáncer de la glándula suprarrenal, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma y cáncer folicular de tiroides.
- 10 32. El compuesto para uso de la reivindicación 27, para tratar una enfermedad seleccionada entre:
- 15 adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma, cáncer de próstata, cáncer testicular, hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;
- 20 sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma por tumor maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;
- 25 osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante, meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos, neurofibroma de medula espinal, meningioma, glioma, sarcoma;
- 30 carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, displasia del cuello del útero pre-tumoral, cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), carcinoma de trompas de Falopio;
- 35 leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda y crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno), linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células capilares, linfoma de Burkett, leucemia promielocítica;
- melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares-nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, y neuroblastoma.
33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal de la reivindicación 23 y radiación para su uso en el tratamiento de una enfermedad de la reivindicación 30.
- 40 34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal de la reivindicación 23 para su uso en el tratamiento de una enfermedad de la reivindicación 27, comprendiendo adicionalmente el tratamiento al menos un agente terapéuticamente activo adicional seleccionado entre:
- 45 moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos, inhibidores/agentes estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de topoisomerasa, oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido, antimetabolitos, anticuerpos acoplados a agentes citotóxicos, radioisótopos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la prenil-transferasa, inhibidores de la farnesil proteína transferasa, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de quinasa, inhibidores de COX2, bloqueantes de integrina, agonistas de PPAR, inhibidores de MDR, agentes activables por hipoxia, inhibidores del proteasoma, inhibidores de ubiquitina, inhibidores de HDM2, activadores de TNF, inhibidores de BUB-R, inhibidores de CENP-E e interferón.
- 50
- 55 35. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal, un solvato, un éster o un estereoisómero o isómero geométrico farmacéuticamente aceptables del mismo o una sal de la reivindicación 23 y uno o más agentes terapéuticos diferentes.