

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 280**

51 Int. Cl.:

C07D 475/00 (2006.01)

C07D 475/10 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2010** **E 10782377 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016** **EP 2480550**

54 Título: **Métodos para preparar derivados de pirimidina útiles como inhibidores de proteína quinasa**

30 Prioridad:

25.09.2009 US 245773 P

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

21.04.2016

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**CHARRIER, JEAN-DAMIEN;
DURRANT, STEVEN y
O'DONNELL, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 567 280 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

Métodos para preparar derivados de pirimidina útiles como inhibidores de proteína quinasa

5 **Referencia cruzada**

La presente solicitud reivindica la prioridad del documento de Solicitud de Estados Unidos n.º 61/245.773, presentado el 25 de septiembre de 2009.

10 **Antecedentes de la invención**

La investigación de nuevos agentes terapéuticos se ha visto ayudada en gran medida en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas a las enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de un estudio exhaustivo es la de las proteína quinasas.

15 Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de diversos procesos de transducción de señal en la célula (véase Hardie, G y Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, CA: 1995). Se piensa que las proteína quinasas han evolucionado desde un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas
20 contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las quinasas se pueden agrupar en familias mediante los sustratos que fosforilan (por ejemplo, tirosina de proteínas, serina/treonina de proteínas, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias de quinasas (véase, por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton *et al.*, Science 1991.253, 407-414; Hiles *et al.*, Cell 1992, 70, 419-429; Kunz *et al.*, Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos *et al.*, EMBO J 1994, 13, 2352-2361).

25 En general, las proteína quinasas median la señalización intracelular efectuando una transferencia de fosforilo de este un trifosfato de nucleósido a un aceptor proteico que está implicado en una ruta de señalización. Estos sucesos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de encendido y apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos sucesos de fosforilación se desencadenan en última instancia en respuesta a
30 diversos estímulos extracelulares y otros estímulos. Algunos ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés químico y medioambiental (por ejemplo, choque, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana, y H₂O₂), citoquinas (por ejemplo, interleuquina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares
35 relacionadas con crecimiento, migración, y diferenciación celular, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis de proteínas, supervivencia y regulación del ciclo celular.

40 Numerosas enfermedades están asociadas a respuestas celulares anómalas desencadenadas por los sucesos mediados por proteína quinasas que se han descrito anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma. Enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. A este respecto, se ha realizado un esfuerzo considerable en química medicinal para descubrir inhibidores de proteína quinasa que sean eficaces como agentes
45 terapéuticos.

Las quinasas de tipo Polo (Plk) pertenecen a una familia de serina/treonina quinasas que están altamente conservadas a través de las especies, que varían de la levadura al ser humano (revisado en Lowery DM *et al.*, Oncogene 2005, 24;248-259). Las quinasas Plk tienen múltiples papeles en el ciclo celular, incluyendo el control de la entrada en y el desarrollo a través de la mitosis. Plk1 es el mejor caracterizado de los miembros de la familia Plk. Plk1 se expresa
50 ampliamente y es más abundante en tejidos con un alto índice mitótico. Los niveles de proteína de Plk1 aumentan y alcanzan un pico en la mitosis (Hamanaka, R *et al.*, J Biol Chem 1995, 270, 21086-21091). Los sustratos informados de Plk1 son todas las moléculas que se conocen por regular la entrada y el desarrollo a través de la mitosis, e incluyen CDC25C, ciclina B, p53, APC, BRCA2 y el proteasoma. Plk1 se regula positivamente en múltiples tipos de cáncer y los niveles de expresión correlacionan con la gravedad de la enfermedad (Macmillan, JC *et al.*, Ann Surg Oncol 2001,8, 729-740). Plk1 es un oncogén y se puede transformar en células NIH-3T3 (Smith, MR *et al.*, Biochem Biophys Res Commun 1997, 234, 397-405). La reducción por inhibición de Plk1 mediante ARNip, antisentido, microinyección de anticuerpos, o transfección de un constructo negativo dominante de Plk1 en las células, reduce la proliferación y la viabilidad de células tumorales *in vitro* (Guan, R *et al.*, Cancer Res 2005, 65, 2698-2704; Liu, X *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100, 5789-5794, Fan, Y *et al.*, World J Gastroenterol 2005, 11,4596-4599; Lane, HA *et al.*, J Cell Biol 1996, 135, 1701-1713). Las células tumorales en las que se ha reducido Plk1 han activado puntos de control del huso mitótico y defectos en la formación del huso mitótico, alineación y separación de cromosomas y citoquinesis. Se ha informado que la pérdida de viabilidad es el resultado de una inducción de apoptosis. Por el contrario, se ha informado que las células normales mantienen la viabilidad en la reducción de Plk1. La supresión *in vivo* de Plk1 mediante ARNip o el uso de constructos negativos dominantes conduce a la inhibición del crecimiento o la regresión de tumores en
65 modelos de xenoinjerto.

Plk2 se expresa principalmente durante la fase G1 del ciclo celular y se localiza en el centrosoma de las células en interfase. Los ratones con supresión de Plk2 se desarrollan normalmente, son fértiles y tienen tasas de supervivencia normales, pero son aproximadamente un 20 % más pequeños que los ratones de tipo natural. Las células de animales con supresión transcurren a través del ciclo celular más lentamente que en los ratones normales (Ma, S *et al.*, Mol Cell Biol 2003, 23, 6936-6943). La reducción de Plk2 mediante ARNip o transfección de mutantes inactivos a quinasa en células bloquea la duplicación del centriolo. La regulación negativa de Plk2 también sensibiliza las células tumorales a taxol y estimula la catástrofe mitótica, en parte por supresión de la respuesta a p53 (Bums TF *et al.*, Mol Cell Biol 2003, 23, 5556-5571).

Plk3 se expresa a través del ciclo celular y aumenta desde G1 a la mitosis. La expresión se regula positivamente en tumores de ovario altamente proliferativos y cáncer de mama y está asociada a un peor pronóstico (Weichert, W *et al.*, Br J Cancer 2004, 90, 815-821; Weichert, W *et al.*, Virchows Arch 2005, 446, 442-450). Además de la regulación de la mitosis, se cree que Plk3 está implicada en la fragmentación de Golgi durante el ciclo celular y en la respuesta al daño del ADN. La inhibición de Plk3 mediante expresión negativa dominante se informa que estimula la apoptosis independiente de p53 después de daño del ADN y suprime la formación de colonias por parte de las células tumorales (Li, Z *et al.*, J Biol Chem 2005, 280, 16843-16850).

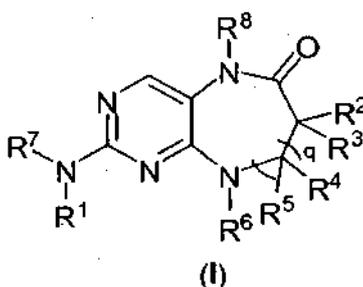
Plk4 es estructuralmente más diversa que los demás miembros de la familia Plk. La reducción de esta quinasa causa apoptosis en células cancerosas (Li, J *et al.*, Neoplasia 2005, 7, 312-323). Los ratones con supresión de Plk4 se detienen en E7.5 con una alta fracción de células en mitosis y cromosomas parcialmente segregados (Hudson, JW *et al.*, Current Biology 2001, 11, 441-446).

Las moléculas de la familia de proteína quinasa se han visto implicadas en el crecimiento, proliferación y supervivencia de células tumorales. En consecuencia, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasa. Las evidencias que involucran las quinasa Plk como esenciales para la división celular son sólidas. El bloqueo del ciclo celular es un enfoque validado clínicamente para inhibir la proliferación y viabilidad de células tumorales.

Se han informado diversos inhibidores de quinasa Plk en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos de Patente WO 2009/0675475, US 2009/0062292, US 2008/0167289, US 2006/004014, US 6.806.272, US 6.861.422, WO2009/040556, WO 2009/042711, y WO 2006/058876. Considerando el potencial de estos inhibidores de quinasa Plk para tratar una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente, sería deseable desarrollar nuevos métodos de síntesis eficaces para tales inhibidores y para sus derivados.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere generalmente a un método de preparación de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es -H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en la que cada uno de dichos grupos alifático, cicloalifático, arilo, heteroarilo, y heterociclilo representados por R¹ está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J¹; cada R², R³, R⁴, y R⁵ es independientemente -H, halógeno, ciano, alifático C₁₋₆, o cicloalifático C₃₋₁₀, en la que cada uno de dichos grupos alifático y cicloalifático representados por R², R³, R⁴, y R⁵, respectivamente, está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J², J³, J⁴, y J⁵, respectivamente; opcionalmente, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; opcionalmente, R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; opcionalmente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

R⁶ es -H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en la que cada uno de dichos grupos alifático, cicloalifático, arilo, heteroarilo, y heterociclilo representados por R⁶ está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^B

R⁷ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A, o cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; u, opcionalmente R⁷, junto con R¹ y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; y R⁸ es -H o R⁹;

R⁹ es alifático C₁₋₆ o cicloalifático C₃₋₈, en la que dicho grupo alifático está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A, y en la que dicho grupo cicloalifático está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

cada J¹ es independientemente T o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T;

cada uno de J², J³, J⁴, J⁵, y J⁶ es independientemente M, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de M;

cada T es independientemente halógeno, oxo, -NO₂, -CN, Q¹, -Z¹-H, o -Z²-Q²;

cada Z¹ es independientemente una unidad que consiste en uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, y -SO₂N(R)-;

cada Z² es independientemente una unidad que consiste en uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, =S(O)-, y -S(O)₂-;

cada Q¹ es independientemente cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en la que cada Q¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^Q;

cada Q² es independientemente alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, o Q¹-Q¹, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^Q; o cada Q², junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma opcionalmente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; y

cada J^Q es independientemente M o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de M;

cada M es independientemente halógeno, oxo, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -CONR'₂, -OCOR'', -OCON(R')₂, -NRCOR', -NRCO₂R', -NRCON(R')₂, -S(O)R'', -SO₂R'', -SO₂N(R')₂, -NRSO₂R'', -NRSO₂N(R')₂, cicloalifático C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en la que cada uno de dichos grupos cicloalifático, heterociclilo, arilo y heteroarilo representados por M está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^B;

cada R es independientemente -H o alifático C₁₋₆, o cada R, junto con Q² y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma opcionalmente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

cada R' es independientemente -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A; o dos grupos R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

cada R'' es independientemente alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A;

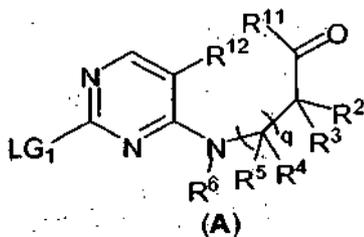
cada J^A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(C)-alquilo C₄), cicloalquilo C₃₋₇, y ciclo(haloalquilo) C₃₋₇;

cada J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄); -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), y alifático C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A; y

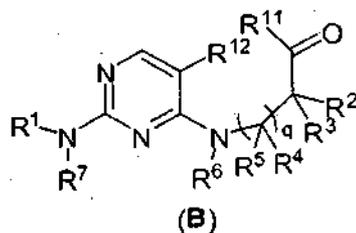
q es 0 o 1.

El método comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A):



con HNR¹R⁷ en condiciones adecuadas para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (B):

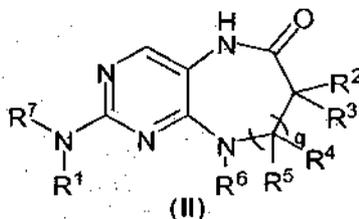


en la que: R¹¹ es -NHR¹³, y R¹² es halógeno; o R¹¹ es -OR¹⁴, y R¹² es -NO₂; y R¹³ es -H o R⁹; R¹⁴ es alquilo C₁₋₆; y LG₁ es un grupo saliente adecuado; y

b)

i) cuando R¹² es -NO₂, y R¹¹ es -OR¹⁴:

1) ciclar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (B) en condiciones de ciclación adecuadas para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (II):



y

2) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (II) con R⁹ - LG₂, en la que LG₂ es un grupo saliente adecuado, para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), en la que R⁸ es distinto de -H; o

ii) cuando R¹² es, halógeno, y R¹¹ es -NHR¹³.

1) ciclar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (B) en condiciones de ciclación adecuadas para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I); y

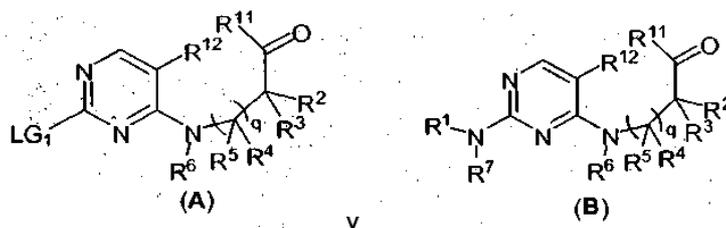
2) opcionalmente, cuando R¹³ es -H, hacer reaccionar el compuesto producido en la etapa b), ii), 1) con R⁹-LG₂, en la que LG₂ es un grupo saliente adecuado, para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) en la que R⁸ es distinto de -H.

Los compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) pueden inhibir proteína quinasas, tales como quinasas Plk (por ejemplo, Plk1, Plk2, Plk3 y/o Plk4). Véanse, por ejemplo, los documentos de Patente US 2009/0062292 y US 2008/0167289. La presente invención puede proporcionar métodos de síntesis eficaces para preparar tales compuestos que son útiles como inhibidores de proteína quinasas, particularmente inhibidores de Plk.

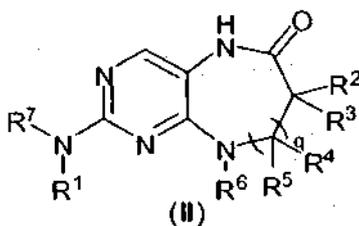
Descripción detallada de la invención

Los métodos de la invención emplean generalmente la introducción de -NR¹R⁷ en el anillo de pirimidina de Fórmula Estructural (I) antes de la etapa de ciclación para formar el anillo (por ejemplo, peperazin-2-ona o diazepin-5-ona) que se condensa con el anillo de pirimidina. Sin quedar unidos a ninguna teoría en particular, la aminación temprana, particularmente para aril y heteroarilaminas, tales como anilina, antes de la ciclación puede ser beneficiosa por conveniencia para procesos de purificación de los compuestos finales. Generalmente, las aminas, especialmente las aril y heteroarilaminas, son potencialmente peligrosas. Si se emplean tales materiales en una etapa posterior (por ejemplo, anilación después de ciclación) de la línea de producción, la purificación de los productos finales a partir de las mismas puede ser incómoda y costosa, especialmente en una línea de producción a gran escala. Por ejemplo, se podría tolerar mejor la pérdida de algunos compuestos intermedios durante los procesos de purificación que la pérdida de algunos productos finales. Ciertos aspectos de los métodos de la invención se representan a continuación en esquemas y en los ejemplos preparativos que siguen a continuación. A menos que se indique otra cosa, todas las variables de los siguientes esquemas son como se definen en el presente documento.

Los métodos de la invención emplean la etapa de: a) hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A) con HNR¹R⁷ en condiciones adecuadas para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (B):



en la que R¹¹ es -NHR¹³, y R¹² es halógeno; o R¹¹ es -OR¹⁴, y R¹² es -NO₂; y R³ es -H o R⁹; R¹⁴ es alquilo C₁₋₆; y LG₁, es un grupo saliente adecuado. Si R¹² es -NO₂, y R¹¹ es -OR¹⁴, los métodos comprenden además la etapa de ciclación del compuesto representado por la Fórmula Estructural (B) en condiciones de ciclación adecuadas para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (II):



y opcionalmente comprenden además la etapa de reacción del compuesto representado por la Fórmula Estructural (II) con R⁹-LG₂, en la que LG₂ es un grupo saliente adecuado, para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), en la que R⁸ es distinto de -H. Si R¹² es halógeno, y R¹¹ es -NHR¹³, los métodos comprenden además la etapa de ciclación del compuesto representado por la Fórmula Estructural (B) en condiciones de ciclación adecuadas para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I); y, cuando R¹³ es -H, opcionalmente comprenden además la etapa de reacción del compuesto producido en la etapa de ciclación anterior con R⁹-LG₂ para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), en la que R⁸ es distinto de -H.

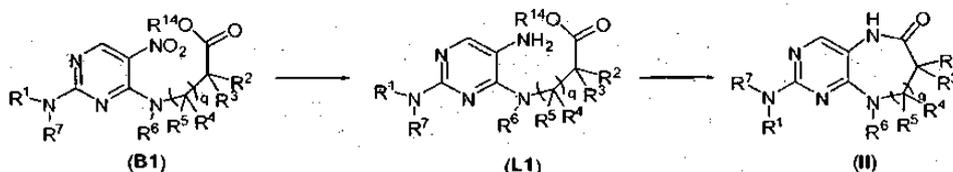
Las condiciones adecuadas para la etapa de aminación a) para introducir el resto -NR¹⁷R⁷ en el anillo de pirimidina se pueden encontrar en la técnica, por ejemplo, Cywin *et al.*, "Discovery of potent and selective PKC-theta inhibitors," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(1), 225-230 (2007), y el documento de Patente WO2006/108103. Por ejemplo, la etapa de aminación se puede llevar a cabo en presencia de una base (por ejemplo, base orgánica o inorgánica), tal como NaHCO₃, NaCO₃, o una amina terciaria (por ejemplo, DIPEA: N,N-diisopropiletilamina), en cualquier sistema de disolventes adecuado, por ejemplo, éter de petróleo y diclorometano (DCM), o las mezclas de los mismos. Alternativamente, cuando R¹¹ es -OR y R¹² es -NO₂, la etapa de aminación se puede llevar a cabo simplemente por calentamiento sin base.

Se puede emplear en la invención cualquier grupo saliente adecuado conocido en la técnica para LG₁ y LG₂, respectivamente. Un ejemplo adecuado para cada LG₁ y LG₂ es halógeno, tal como -Cl, -Br o -I. Otros ejemplos adecuados de LG₁ incluyen triflato (-OSO₂CF₃), tosilato (O-(p-toluenosulfonilo)), mesilato (-OSO₂(CH₃)), sulfonas de alquilo inferior, tal como metilsulfona (-SO₂Me), etc. En una realización específica, LG₁ es -Cl; y LG₂ es -Cl, -Br, o -I.

La ciclación entre R¹¹ y R¹² para formar el anillo (por ejemplo, peperazin-2-ona o diazepin-5-ona) que se condensa con el anillo de pirimidina se puede llevar a cabo en cualquier condición adecuada conocida en la técnica. Por ejemplo, las condiciones de reacción adecuadas para una ciclación reductora entre grupos nitro y éster (cuando es R¹² es -NO₂, y R¹¹ es -OR¹⁴) se pueden encontrar en los documentos de Patente US 2008/0167289, US 2009/0062292, US 2006/004014, US 6.861.422, US 6.806.272, y US2008/0009482. Por ejemplo, las condiciones de reacción adecuadas para la ciclación entre grupos halógeno y amida (cuando R¹² es halógeno, y R¹¹ es -NHR¹³) se pueden encontrar en el documento de Patente US 2008/0009482.

En una realización, R¹² es -NO₂, y R¹¹ es -OR¹⁴. En esta realización, se lleva a cabo una ciclación reductora entre los grupos nitro y éster en los compuestos de Fórmula Estructural (B) para producir los compuestos representados por la Fórmula Estructural (II). Se puede emplear en la invención cualquier condición de ciclación reductora entre grupos nitro y éster conocida en la técnica. En una realización específica, la ciclación reductora se lleva a cabo como se muestra en el Esquema 1:

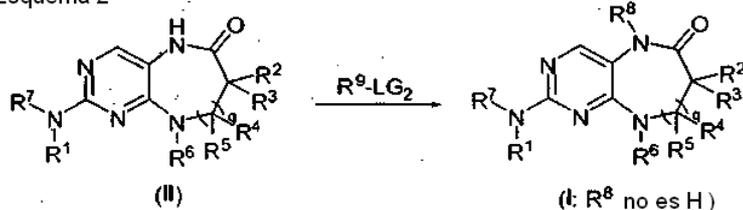
Esquema 1



La primera etapa implica la reducción del grupo nitro en condiciones de reducción adecuadas, tales como hierro en polvo, SnCl_2 , cinc en polvo, indio/HCl, o H_2/Pd para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (L1). La segunda etapa implica la ciclocondensación entre los grupos amina y éster de la Fórmula Estructural (L1), para dar como resultado el compuesto representado por la Fórmula Estructural (II). Las ciclocondensaciones se producen por lo general en presencia de un ácido o una base. En algunas realizaciones, este proceso de dos etapas se produce *in situ*. Un ejemplo de unas condiciones *in situ* implica tratar el nitrocompuesto (representado por la Fórmula Estructural (B1)) con hierro en polvo en ácido acético glacial.

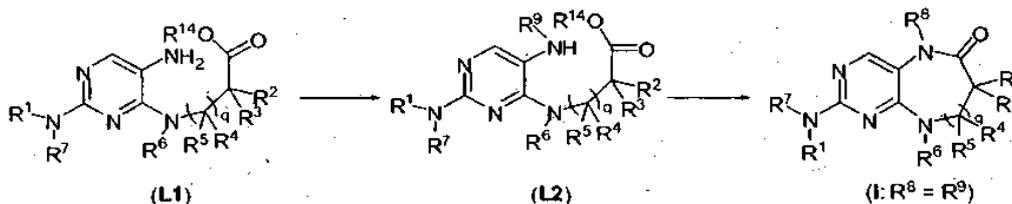
Opcionalmente, como se muestra en el Esquema 2, el compuesto representado por la Fórmula Estructural (II) puede reaccionar además con $\text{R}^9\text{-LG}_2$, en la que LG_2 es un grupo saliente adecuado, para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) en la que R^8 es distinto de H:

Esquema 2



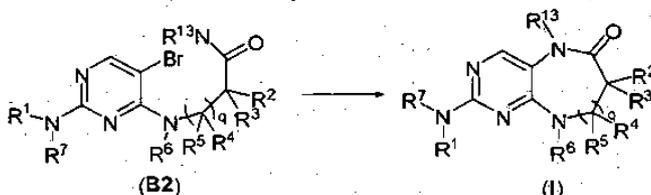
Alternativamente, los compuestos de Fórmula Estructural (L1) se pueden funcionalizar en primer lugar para formar los compuestos de Fórmula Estructural (L2) que posteriormente se pueden ciclar para formar los compuestos de Fórmula Estructural (I) en la que R^8 es distinto de H, como se muestra en el Esquema 3:

Esquema 3



En otra realización, R^{12} es halógeno, tal como $-\text{Br}$ o $-\text{I}$, y R^{11} es $-\text{NHR}^{13}$. En esta realización, se lleva a cabo la ciclación entre los grupos halógeno (por ejemplo, $-\text{Br}$ como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema 4) y amida en un compuesto de Fórmula Estructural (B) (por ejemplo, un compuesto de Fórmula Estructural (B2) del Esquema 4) para producir el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), como se muestra en el Esquema 4:

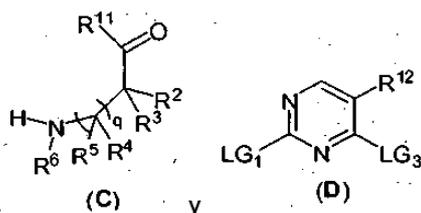
Esquema 4



Se puede emplear en la invención cualquier condición de ciclación adecuada entre los grupos halógeno (por ejemplo, $-\text{Br}$ o $-\text{I}$) y amida conocida en la técnica. En una realización específica, la ciclación se lleva a cabo con catálisis de paladio usando, por ejemplo, un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, donde "dba" es tris(dibencilidenacetona)dipaladio) y una base adecuada (por ejemplo, Xantphos).

Opcionalmente, cuando R^{13} es $-\text{H}$, el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) en la que R^{13} es $-\text{H}$ puede reaccionar además con una fuente o fuentes adecuadas de R^9 , por ejemplo, $\text{R}^9 = \text{LG}_2$, en la que LG_2 es un grupo saliente adecuado, para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), en la que R^8 es distinto de H.

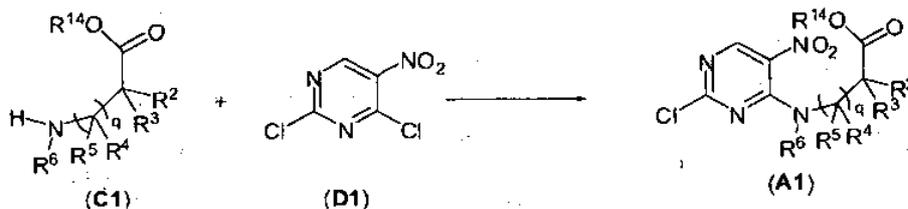
Los compuestos de Fórmula Estructural (A) se pueden preparar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. En una realización, un compuesto de Fórmula Estructural (A) se puede preparar a través de la reacción de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (C) con un compuesto representado por la Fórmula Estructural (D) para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), en la que LG_3 es un grupo saliente adecuado:



Se puede emplear en la invención cualquier grupo saliente conocido en la técnica para LG₃. Un ejemplo adecuado para LG₃ es halógeno, tal como -Cl, -Br, o -I. Otros ejemplos adecuados de LG₁ incluyen triflato (-OSO₂CF₃), tosilato (O-(p-toluenosulfonilo)), mesilato (-OSO₂(CH₃)), sulfonas de alquilo inferior, tales como metilsulfona (-SO₂Me), etc. En una realización específica, LG₃ es -Cl, -Br, o -I. En otra realización específica, LG₃ es -Cl.

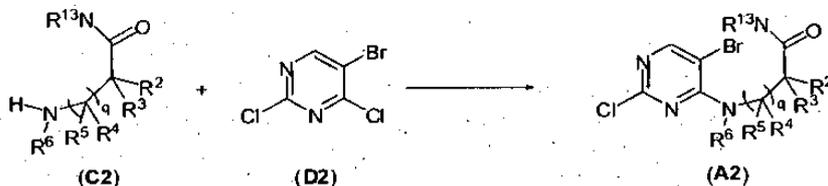
Las condiciones adecuadas para la reacción de los compuestos de Fórmula Estructural (C) con los compuestos de Fórmula Estructural (D) para formar los compuestos de Fórmula Estructural (A) se pueden encontrar en la técnica, por ejemplo, los documentos de Patente US 2008/0062292, US 2008/0009482, y US 2008/0167289. En una realización; los compuestos de Fórmula Estructural (A1) se forman como se muestra en el Esquema 5 por reacción de una 5-nitro-2,4-dicloropirimidina de Fórmula Estructural (D1) con una amina de Fórmula Estructural (C1). Las condiciones adecuadas para esta reacción se pueden encontrar en la técnica, por ejemplo, los documentos de Patente US 2008/0167289 y US2008/0009482. En un ejemplo, un compuesto de Fórmula Estructural (C1) se hace reaccionar con 5-nitro-2,4-dicloropirimidina en presencia de una base (por ejemplo, base orgánica o inorgánica), tal como NaHCO₃, NaCO₃, o una amina terciaria (por ejemplo, DIPEA: N,N-diisopropiletilamina) en cualquier sistema de disolventes adecuado (por ejemplo, éter de petróleo, diclorometano (DCM), acetona, o mezclas de los mismos), opcionalmente con calentamiento.

Esquema 5

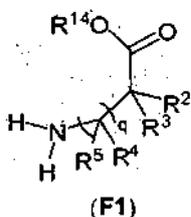


En otra realización, los compuestos de Fórmula Estructural (A2) se forman como se muestra en el Esquema 6 por reacción de una 5-bromo-2,4-dicloropirimidina de Fórmula Estructural (D2) con una amina de Fórmula Estructural (C2). Las condiciones adecuadas para esta reacción se pueden encontrar en la técnica, por ejemplo, los documentos de Patente US 2008/0167289 y US2008/0009482. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo por calentamiento en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente orgánico polar, tal como acetonitrilo o etanol.

Esquema 6

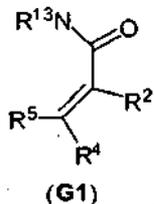


Los compuestos de Fórmula Estructural (C1) también se pueden obtener por reacción de ésteres de un ácido 3-amino-propanoico sustituido apropiadamente (F1):



con un cetona o aldehído, en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico, como se describe en el documento de Patente US 2008/0009482. Los compuestos de Fórmula Estructural (C2) también se pueden obtener por reacción de amidas de ácido propenoico (G1) con una amina adecuada, como se describe en el documento de Patente US 2008/0009482:

5

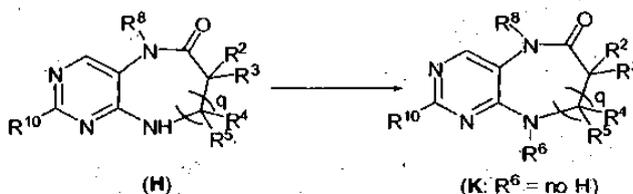


El grupo R⁶ que no es hidrógeno se puede introducir generalmente durante la preparación de los compuestos de Fórmulas Estructurales (A) y (B) (incluyendo los compuestos de Fórmulas Estructurales (B1) y (B2)), como se ha discutido anteriormente. Alternativamente, el grupo R⁶ que no es hidrógeno se puede introducir después de la etapa de ciclación para formar el anillo (por ejemplo, piperazin-2-ona o diazepin-5-ona) que se condensa con el anillo de pirimidina, según se desee. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 7, los compuestos de Fórmula Estructural (H) pueden reaccionar con un reactivo adecuado conocido en la técnica como fuente para el grupo R⁶ que no es hidrógeno (por ejemplo, un R⁶X deseado, en el que X es haluro, tal como R⁶Br, R⁶Cl, etc.) para formar los compuestos de Fórmula Estructural (K).

10

15

Esquema 7

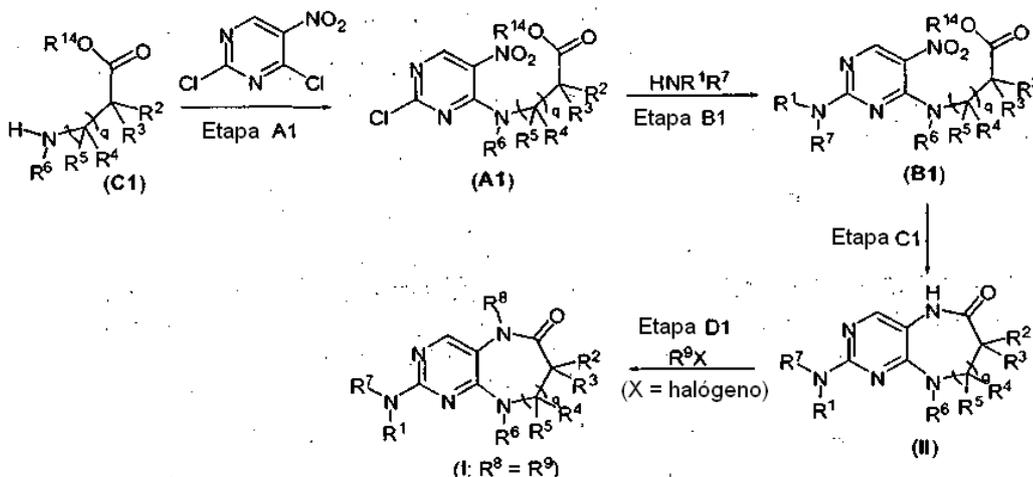


20

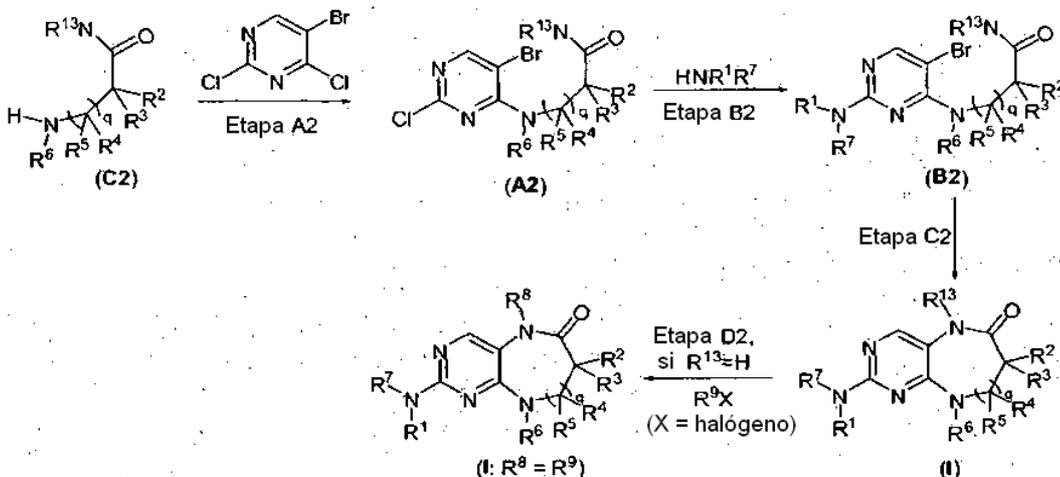
25

En una realización específica, un método de la invención comprende las Etapas A1-C1 y opcionalmente la Etapa D1, del Esquema 8. En otra realización específica, un método de la invención comprende las Etapas A2-C2 y opcionalmente la Etapa D2, del Esquema 9. Las Etapas A1 y A2 son como se han descrito anteriormente en los Esquemas 5 y 6, respectivamente. Las Etapas B1 y B2 son independientemente como se han descrito anteriormente para la etapa de aminación a). La Etapa C1 y la Etapa opcional D1 son cada una independientemente como se han descrito anteriormente en el Esquema 1. La Etapa C2 y la Etapa opcional D2 son cada una independientemente como se han descrito anteriormente en el Esquema 4.

Esquema 8



Esquema 9



En una realización, los métodos de la invención se pueden emplear en la preparación de los compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) o sales farmacéutica aceptables de los mismos, en los que los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) son como se describen a continuación.

El primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es como sigue a continuación:

R¹ es -H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en la que cada uno de dichos grupos alifático, cicloalifático, arilo, heteroarilo, y heterociclilo representados por R¹ está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J¹. Específicamente, R¹ es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. Específicamente, R¹ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. Más específicamente, R¹ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. Más específicamente, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. Más específicamente, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido.

Cada uno de R², R³, R⁴, y R⁵ es independientemente -H, halógeno, ciano, alifático C₁₋₆, o cicloalifático C₃₋₁₀, en la que cada uno de dichos grupos alifático y cicloalifático representados por R², R³, R⁴, y R⁵, respectivamente, está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J², J³, J⁴, y J⁵, respectivamente. Opcionalmente, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B. Opcionalmente, R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B. Opcionalmente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B.

Específicamente, cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, R³ y R⁴, y R⁴ y R⁵, respectivamente, junto con el átomo al que están unidos, forman independientemente un anillo cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido. Específicamente, cada uno de R², R³, R⁴, y R⁵ es independientemente -H, halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Específicamente, cada uno de R², y R⁵ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. Específicamente, cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Más específicamente, R² es -H o alquilo C₁₋₃; R³ es alquilo C₁₋₃; R⁴ es -H o alquilo C₁₋₃; y R⁵ es -H o alquilo C₁₋₃. Más específicamente, R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₇; R⁴ es -H o alquilo C₁₋₃; y R⁵ es -H o alquilo C₁₋₃. Más específicamente, R² es -H o alquilo C₁₋₃; R³ es alquilo C₁₋₃; R⁴ es -H; y R⁵ es -H. Más específicamente, R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₇; R⁴ es -H; y R⁵ es -H.

R⁶ es -H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en la que cada uno de dichos grupos alifático, cicloalifático, arilo, heteroarilo, y heterociclilo representados por R⁶ está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J⁶. Específicamente, R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

- 5 Específicamente, R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido. Específicamente, R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido o cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido. Específicamente, R⁶ es -H, alquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. Específicamente, R⁶ es -H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Más específicamente, R⁶ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Incluso más específicamente, R⁶ es ciclopentilo.
- 10 R⁷ es -H, o un grupo alifático C₁₋₆ o cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A, u, opcionalmente R⁷, junto con R¹ y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B. Específicamente, el anillo heterocíclico formado con R¹ y R⁷ es de 5 a 6 miembros. Específicamente, R⁷ es -H, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Más específicamente, R⁷ es -H, o alquilo C₁₋₆. Incluso más específicamente, R⁷ es -H.
- 15 R⁸ es -H o R⁹.
- R⁹ es alifático C₁₋₆ o cicloalifático C₃₋₈, en la que dicho grupo alifático está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A, y en la que dicho grupo cicloalifático está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;
- 20 Específicamente, dicho alifático y cicloalifático son independientemente alquilo y cicloalquilo, respectivamente.
- Específicamente, R⁸ es -H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, o ciclo(haloalquilo) C₃₋₇. Específicamente, R⁸ es -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Específicamente, R⁸ es -H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Específicamente, R⁸ es -H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆. Específicamente, R⁸ es -H o alquilo C₁₋₆.
- 25 Cada J¹ es independientemente T o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T.
- 30 Cada uno de J², J³, J⁴, J⁵, y J⁶ es independientemente M, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de M.
- Cada T es independientemente halógeno, oxo, -NO₂, -CN, Q¹, -Z¹-H, o -Z²-Q². Específicamente, cada T es halógeno, ciano, Q¹, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q², -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q².
- 35 Más específicamente, cada T es halógeno, ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².
- 40 Cada M es independientemente halógeno, oxo, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -CONR'₂, -OCOR'', -OCON(R')₂, -NRCOR', -NRCO₂R', -NRCON(R')₂, S(O)R'', -SO₂R'', -SO₂N(R')₂, -NRSO₂R'', -NRSO₂N(R')₂, cicloalifático C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en la que cada uno de dichos grupos cicloalifático, heterociclilo, arilo y heteroarilo representados por M está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^B.
- 45 Cada Z¹ es independientemente una unidad que consiste en uno o más grupos (por ejemplo, hasta cuatro grupos) seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, y -SO₂N(R)-. Específicamente, cada Z¹ es independientemente -N(R)-, -O-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -SO₂N(R)-, o -N(R)SO₂N(R)-.
- 50 Cada Z² es independientemente una unidad que consiste en uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S(O)-, y -S(O)₂-. Específicamente, cada Z² es independientemente -N(R)-, -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -S(O)₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, o -N(R)SO₂N(R)-.
- 55 Cada Q¹ es independientemente cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en la que cada Q¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^Q. Específicamente, cada Q¹ es independientemente cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido. Más específicamente, cada Q¹ es independientemente cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido.
- 60 Cada Q² es independientemente alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, o Q¹-Q¹, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^Q; o cada Q², junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma opcionalmente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B. Específicamente,
- 65

cada Q² es independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o cada Q², junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma opcional e independientemente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

5 Cada J^Q es independientemente M o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de M. Específicamente, los valores de J^Q para cada uno de los grupos cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, y heterociclilo de 4 a 7 miembros representados por Q¹ incluyen independientemente halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcoxialquilo C₂₋₄. Específicamente, los valores de J^Q para el alifático C₁₋₆ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆) representado por Q² incluyen halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), y -O(alquilo C₁₋₄). Los valores de J^Q para cada uno de los grupos cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo representados por Q² incluyen independientemente halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcoxialquilo C₂₋₄.

20 Cada R es independientemente -H o alifático C₁₋₆, o cada R, junto con Q² y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma opcionalmente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B. Específicamente, el grupo alifático C₁₋₄ es alquilo C₁₋₄. Específicamente, cada R es independientemente -H, -CH₃ o -CH₂CH₃, o cada R, junto con Q² y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma opcionalmente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B.

25 Cada R' es independientemente -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A; o dos grupos R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B. Específicamente, el grupo alifático C₁₋₄ es alquilo C₁₋₄.

30 Cada R'' es independientemente alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A. Específicamente, el grupo alifático C₁₋₄ es alquilo C₁₋₄.

35 Cada J^A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, y ciclo(haloalquilo) C₃₋₇.

Cada J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), y alifático C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A.

40 Un segundo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

45 R⁷ es -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido

R⁸ es -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

50 Un tercer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R¹ es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

55 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un cuarto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

60 R⁷ es -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

65 Un quinto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R¹ es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

R⁷ es -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

5 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un sexto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

10 R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

15 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un séptimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

20 Los valores de R¹ y R⁷, dondequiera que sean aplicables, son independientemente como se han descrito anteriormente en el segundo, tercero, cuarto, o quinto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

25 R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un octavo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

30 Cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, u opcionalmente, cicloalifático C₃₋₇ sustituido; u opcionalmente R² y R³, R³ y R⁴, y R⁴ y R⁵, respectivamente, junto con el átomo al que están unidos, forman independientemente un anillo cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

35 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un noveno conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

40 Los valores de R¹, R⁶ y R⁷, dondequiera que sean aplicables, son independientemente como se han descrito anteriormente en el segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, o séptimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

45 Cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, R³ y R⁴, y R⁴ y R⁵, respectivamente, junto con el átomo al que están unidos, forman independientemente un anillo cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

50 Un décimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R⁸ es -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

55 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un undécimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

60 Los valores de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, dondequiera que sean aplicables, son independientemente como se han descrito anteriormente en el segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, o noveno conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

R⁸ es -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

65 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un duodécimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

Cada Z^1 es independientemente -N(R)-, -O-, -S-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -SO₂N(R)-, o -N(R)SO₂N(R)-.

5 Cada Z^2 es independientemente -N(R)-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -S(O)₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, o -N(R)SO₂N(R)-.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

10

Un decimotercero conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

Los valores de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 , dondquiera que sean aplicables, son independientemente como se han descrito anteriormente en el segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno, décimo, undécimo, o duodécimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

15

Cada Z^1 es independientemente -N(R)-, -O-, -S-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -SO₂N(R)-, o -N(R)SO₂N(R)-.

Cada Z^2 es independientemente -N(R)-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -S(O)₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, o -N(R)SO₂N(R)-.

20

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un decimocuarto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

25

R^1 es alquilo C₁₋₄ sustituido con Q^1 y además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), y -O(alquilo C₁₋₄). Alternativamente, R^1 es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno opcional e independientemente

30

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, Q^1 , -N(R)H, -OH, -S, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q², -N(R)Q², -OQ², -SQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q². Específicamente, R^1 es fenilo

35

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².

40

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un decimoquinto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

45

R^1 es alquilo C₁₋₄ sustituido con Q^1 y además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), y -O(alquilo C₁₋₄). Alternativamente, R^1 es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno opcional e independientemente

50

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, Q^1 , -N(R)H, -OH, -SH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q², -N(R)Q², -OQ², -SQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q². Específicamente, R^1 es fenilo

55

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².

R^7 es -H, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

60

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un decimosexto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

65

R^1 es alquilo C₁₋₄ sustituido con Q^1 y además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo

C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y -O(alquilo C₁-C₄).
 Alternativamente, R¹ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno opcional e independientemente
 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y
 alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, Q¹,
 5 -N(R)H, -OH, -SH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q²,
 -N(R)Q², -OQ², -SQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q²,
 -C(O)N(R)CO₂Q², -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q₂. Específicamente, R¹ es fenilo
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno,
 10 ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q²,
 -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².
 R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 7
 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros
 opcionalmente sustituido.
 15 R⁷ es -H, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

20 Un decimoséptimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con Q¹ y además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo
 C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y -O(alquilo C₁-C₄).
 25 Alternativamente, R¹ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcional e independientemente
 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y
 alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, Q¹,
 -N(R)H, -OH, -SH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q²,
 -N(R)Q², -OQ², -SQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q²,
 30 -C(O)N(R)CO₂Q², -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q₂. Específicamente, R¹ es fenilo
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno,
 ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q²,
 -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².
 35 Cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o
 cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, R³ y R⁴, y R⁴ y R⁵, respectivamente, junto con
 el átomo al que están unidos, forman independientemente un anillo cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
 R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 7
 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros
 40 opcionalmente sustituido.
 R⁷ es -H, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

45 Un decimooctavo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con Q¹ y además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo
 C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y -O(alquilo C₁-C₄).
 Alternativamente, R¹ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcional e independientemente
 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y
 alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, Q¹,
 50 -N(R)H, -OH, -SH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q²,
 -N(R)Q², -OQ², -SQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q²,
 -C(O)N(R)CO₂Q², -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q₂. Específicamente, R¹ es fenilo
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno,
 ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q²,
 55 -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².
 Cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o
 cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, R³ y R⁴, y R⁴ y R⁵, respectivamente, junto con
 el átomo al que están unidos, forman independientemente un anillo cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
 R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 7
 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros
 60 opcionalmente sustituido.

R⁷ es -H, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

R⁸ es -H, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

5 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un decimonoveno conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

10 R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con Q¹ y además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), y -O(alquilo C₁₋₄).
 15 Alternativamente, R¹ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, Q¹, -N(R)H, -OH, -SH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q², -N(R)Q², -OQ², -SQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q²; -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q². Específicamente, R¹ es fenilo
 20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, =N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².

Cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, R³ y R⁴, y R⁴ y R⁵, respectivamente, junto con el átomo al que están unidos, forman independientemente un anillo cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

25 R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

R⁷ es -H, o alquilo C₁₋₆.

30 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un vigésimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

35 Los valores, incluyendo los valores específicos, de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente como se han descrito anteriormente en cualquier conjunto de los conjuntos de variables decimocuarto a decimonoveno de la Fórmula Estructural (I).

R⁷ es -H.

40 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un vigésimo primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

45 Los valores, incluyendo los valores específicos, de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son independientemente como se han descrito anteriormente en cualquier conjunto de los conjuntos de variables decimocuarto a decimonoveno de la Fórmula Estructural (I).

R⁶ es -H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

50 R⁷ es -H, o alquilo C₁₋₆. Específicamente, R⁷ es -H.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un vigésimo segundo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

55 Los valores, incluyendo los valores específicos, de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son independientemente como se han descrito anteriormente en cualquier conjunto de los conjuntos de variables decimocuarto a decimonoveno de la Fórmula Estructural (I).

R⁶ es -H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

60 R⁷ es -H, o alquilo C₁₋₆. Específicamente, R⁷ es -H.

R⁸ es -H o alquilo C₁₋₆.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

65 Un vigésimo tercer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con Q¹ y además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), y -O(alquilo C₁₋₄).
 Alternativamente, R¹ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, Q¹, -N(R)H, -OH, -SH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q², -N(R)Q², -OQ², -SQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q². Específicamente, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².
 Cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
 R⁶ es -H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
 R⁷ es NH, o alquilo C₁₋₆.
 R⁸ es -H o alquilo C₁₋₆.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un vigésimo cuarto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con Q¹ y además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OR, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), y -O(alquilo C₁₋₄).
 Alternativamente, R¹ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, Q¹, -N(R)H, -OH, -SH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q², -N(R)Q², -OQ², -SQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q². Específicamente, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².
 i) R² es -H o alquilo C₁₋₃; R³ es alquilo C₁₋₃; R⁴ es -H o alquilo C₁₋₃; y R⁵ es -H o alquilo C₁₋₃; o ii) R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₇; R⁴ es -H o alquilo C₁₋₃; y R⁵ es -H o alquilo C₁₋₃.
 R⁶ es -H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
 R⁷ es -H, o alquilo C₁₋₆.
 R⁸ es -H o alquilo C₁₋₆.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un vigésimo quinto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con Q¹ y además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), y -O(alquilo C₁₋₄).
 Alternativamente, R¹ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, Q¹, -N(R)H, -OH, -SH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q², -N(R)Q², -OQ², -SQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q². Específicamente, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².
 i) R² es -H o alquilo C₁₋₃; R³ es alquilo C₁₋₃; R⁴ es -H; y R⁵ es -H; o ii) R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₇; R⁴ es -H; y R⁵ es -H.
 R⁶ es -H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
 R⁷ es -H, o alquilo C₁₋₆.

R⁸ es -H o alquilo C₁₋₆.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

5

Un vigésimo sexto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en la que cada T es halógeno, ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², o -N(R)C(O)N(R)Q².

10

i) R² es -H o alquilo C₁₋₃; R³ es alquilo C₁₋₃, R⁴ es -H; y R⁵ es -H; o ii) R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₇; R⁴ es -H; y R⁵ es -H.

R⁶ es -H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

15

R⁷ es -H, o alquilo C₁₋₆.

R¹⁸ es -H, o alquilo C₁₋₆.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

20

Un vigésimo séptimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

Los valores, incluyendo los valores específicos, de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁸ son independientemente como se han descrito anteriormente en el vigésimo sexto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

25

R⁷ es -H.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

30

Un vigésimo octavo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

Los valores, incluyendo los valores específicos, de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son independientemente como se han descrito anteriormente en el vigésimo sexto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

35

R⁶ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido

R⁷ es -H.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

40

Un vigésimo noveno conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

45

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables de la Fórmula Estructural (I) son como se han descrito anteriormente en cualquier conjunto de los conjuntos de variables primero a vigésimo octavo de la Fórmula Estructural (I).

Un trigésimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

50

q es 1.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables de la Fórmula Estructural (I) son como se han descrito anteriormente en cualquier conjunto de los conjuntos de variables primero a vigésimo sexto de la Fórmula Estructural (I).

55

Un trigésimo primer conjunto de variables de Fórmula Estructural (I) es el que sigue a continuación:

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

60

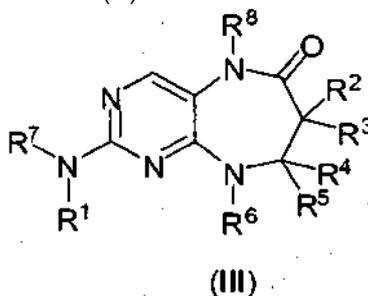
q es 1

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables de la Fórmula Estructural (I) son como se han descrito anteriormente en cualquier conjunto de los conjuntos de variables primero a vigésimo sexto de la Fórmula Estructural (I).

65

En otra realización, los métodos de la invención se pueden emplear en la preparación de los compuestos representados por la Fórmula Estructural (III) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que los

valores de las variables de la Fórmula Estructural (III) son como se describen a continuación:



5 En un primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (III), los valores, incluyendo los valores específicos, de las variables de la Fórmula Estructural (III) son independientemente como se han descrito anteriormente en cualquier conjunto de los conjuntos de variables primero a vigésimo octavo de la Fórmula Estructural (I).

Un segundo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (III) es el que sigue a continuación:

10 R^6 es -H, alifático C_{1-6} , o cicloalifático C_{3-7} , en la que cada uno de los grupos alifático C_{1-6} y cicloalifático C_{3-7} está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^6 .

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las variables de la Fórmula Estructural (III) son independientemente como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

15

Un tercer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (III) es el que sigue a continuación:

R^1 es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

20 Cada Z^1 es independientemente -N(R)-, -O-, -S-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -SO₂N(R)-, o -N(R)SO₂N(R)-.

Cada Z^2 es independientemente -N(R)-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, o -N(R)SO₂N(R)-.

25 Cada Q^1 es independientemente cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

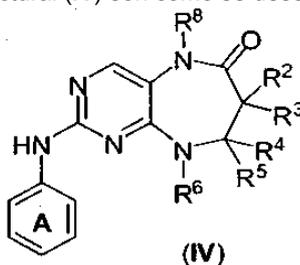
30 Cada uno de R^2 y R^3 es independientemente -H, halógeno, ciano, o alifático C_{1-6} , u opcionalmente R^2 y R^3 , junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman independientemente un anillo de cicloalquilo C_{3-7} , en la que cada uno de dicho alifático y anillo de cicloalquilo está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -OCO(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}), y -O(alquilo C_{1-4}).

35 R^6 es -H, alifático C_{1-6} o cicloalifático C_{3-7} , cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -OCO(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}), y -O(alquilo C_{1-4}).

40 Cada uno de R^7 y R^8 es independientemente -H o alquilo C_{1-6} .

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables de la Fórmula Estructural (I) son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

45 En otra realización, los métodos de la invención se pueden emplear en la preparación de los compuestos representados por la Fórmula Estructural (IV) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que los valores de las variables de la Fórmula Estructural (IV) son como se describen a continuación:



En un primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (IV), los valores, incluyendo los valores específicos, de las variables de la Fórmula Estructural (IV) son independientemente como se han descrito anteriormente en cualquier conjunto de los conjuntos de variables primero a vigésimo sexto de la Fórmula Estructural (I).

5 En un segundo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (IV), los valores, incluyendo los valores específicos, de las variables de la Fórmula Estructural (IV) son independientemente como se han descrito anteriormente en el segundo o tercer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (III).

10 Un tercer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (IV) es el que sigue a continuación:

el anillo de fenilo **A** está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T.

15 Cada T es halógeno, ciano, Q¹, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q², -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q², N(R)C(O)N(R)Q³, -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q², o -N(R)SO₂N(R)Q².

20 Q¹ es cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 7 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcóxialquilo C₂₋₄.

25 Cada Q² es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 7 miembros, o cada Q², junto con R, forma opcional e independientemente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; en la que dicho alquilo C₁₋₆ representado por Q² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), y -O(alquilo C₁₋₄); y en la que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo representados por Q² está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcóxialquilo C₂₋₄.

30 Cada uno de R² y R³ es independientemente -H, halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

35 R⁶ es -H opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

Cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente -H o alquilo C₁₋₆.

40 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables de la Fórmula Estructural (I) son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un cuarto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (IV) es el que sigue a continuación:

45 el anillo de fenilo **A** está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -C(O)N(R)H, -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -CO₂H, -CO₂Q², -OC(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², y -N(R)C(O)N(R)Q²; y además opcionalmente sustituido con uno o uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcóxialquilo C₂₋₄.

50 Cada Q² es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 7 miembros, o cada Q², junto con R, forma opcional e independientemente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; en la que dicho alquilo C₁₋₆ representado por Q² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), y -O(alquilo C₁₋₄); y en la que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo representados por Q² está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcóxialquilo C₂₋₄.

55 Cada uno de R² y R³ es independientemente -H, halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

60 R⁶ es -H opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

65 Cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente -H o alquilo C₁₋₆.

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables de la Fórmula Estructural (I) son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

Un quinto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (IV) es el que sigue a continuación:

- 5 el anillo de fenilo **A** está sustituido con $-OC(O)Q^2$, $-C(O)N(R)Q^2$, o $-N(R)C(O)Q^2$, y además opcionalmente sustituido con uno o uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} ; cianoalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , y alcoxialquilo C_{2-4} .
- 10 Cada Q^2 es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclo de 4 a 7 miembros, o cada Q^2 , junto con R, forma opcional e independientemente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; en la que dicho alquilo C_{1-6} representado por Q^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$; y en la que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo representados por Q^2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} ; cianoalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , y alcoxialquilo C_{2-4} .
- 20 Cada uno de R^2 y R^3 es independientemente $-H$, halógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; u opcionalmente R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.
- 25 R^6 es $-H$ opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.
- Cada uno de R^7 y R^8 es independientemente $-H$ o alquilo C_{1-6} .

Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables de la Fórmula Estructural (I) son como se han descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural (I).

- 30 Un sexto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (IV) es el que sigue a continuación:

R^6 es cicloalquilo C_{5-6} .

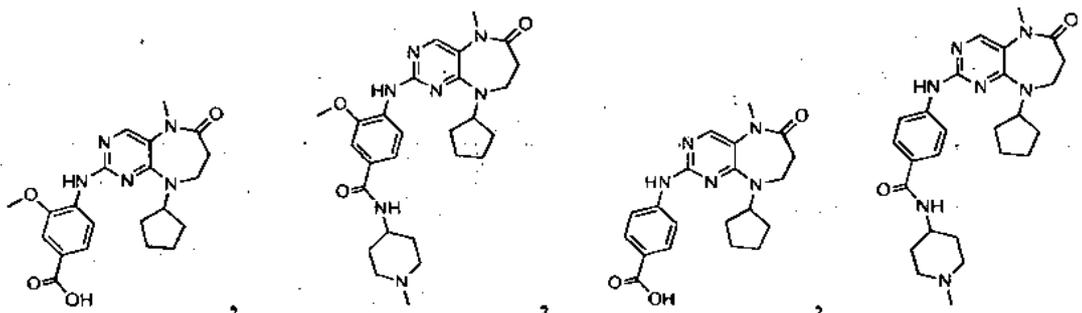
- 35 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables de la Fórmula Estructural (IV) son independientemente como se describen en el segundo, tercero o cuarto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (IV):

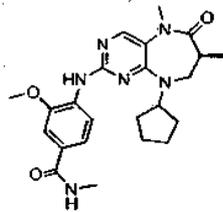
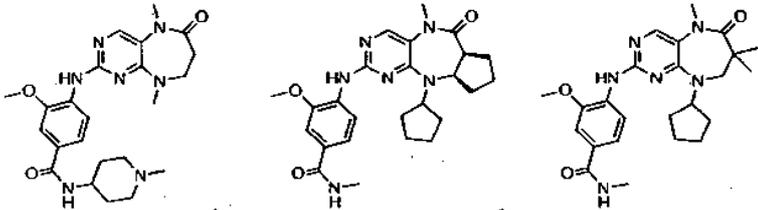
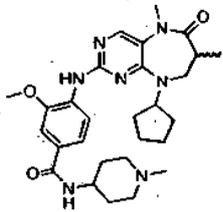
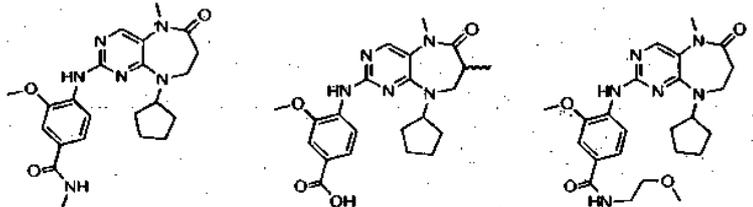
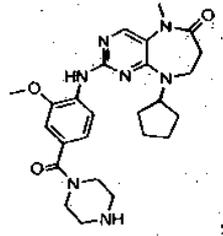
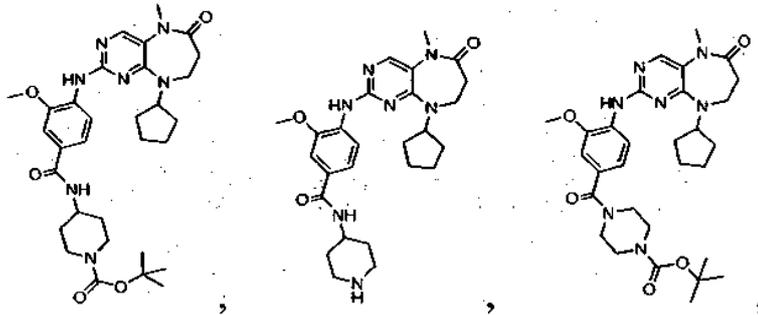
Un séptimo conjunto de variables de la Fórmula Estructural (IV) es el que sigue a continuación:

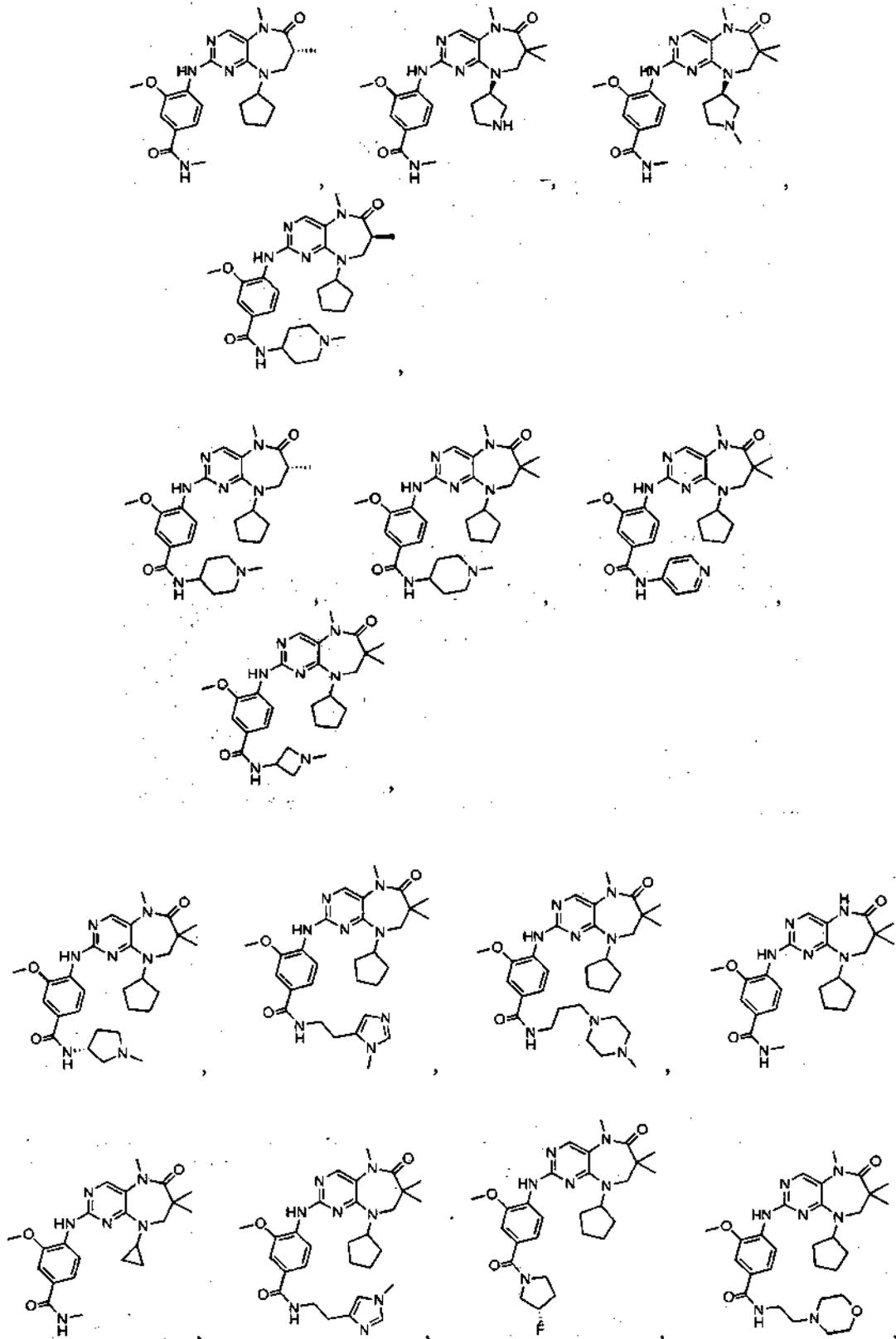
- 40 R^2 es $-H$ o alquilo C_{1-3} , y R^3 es alquilo C_{1-3} ; o R^2 y R^3 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-6} .
- R^6 es cicloalquilo C_{5-6} .

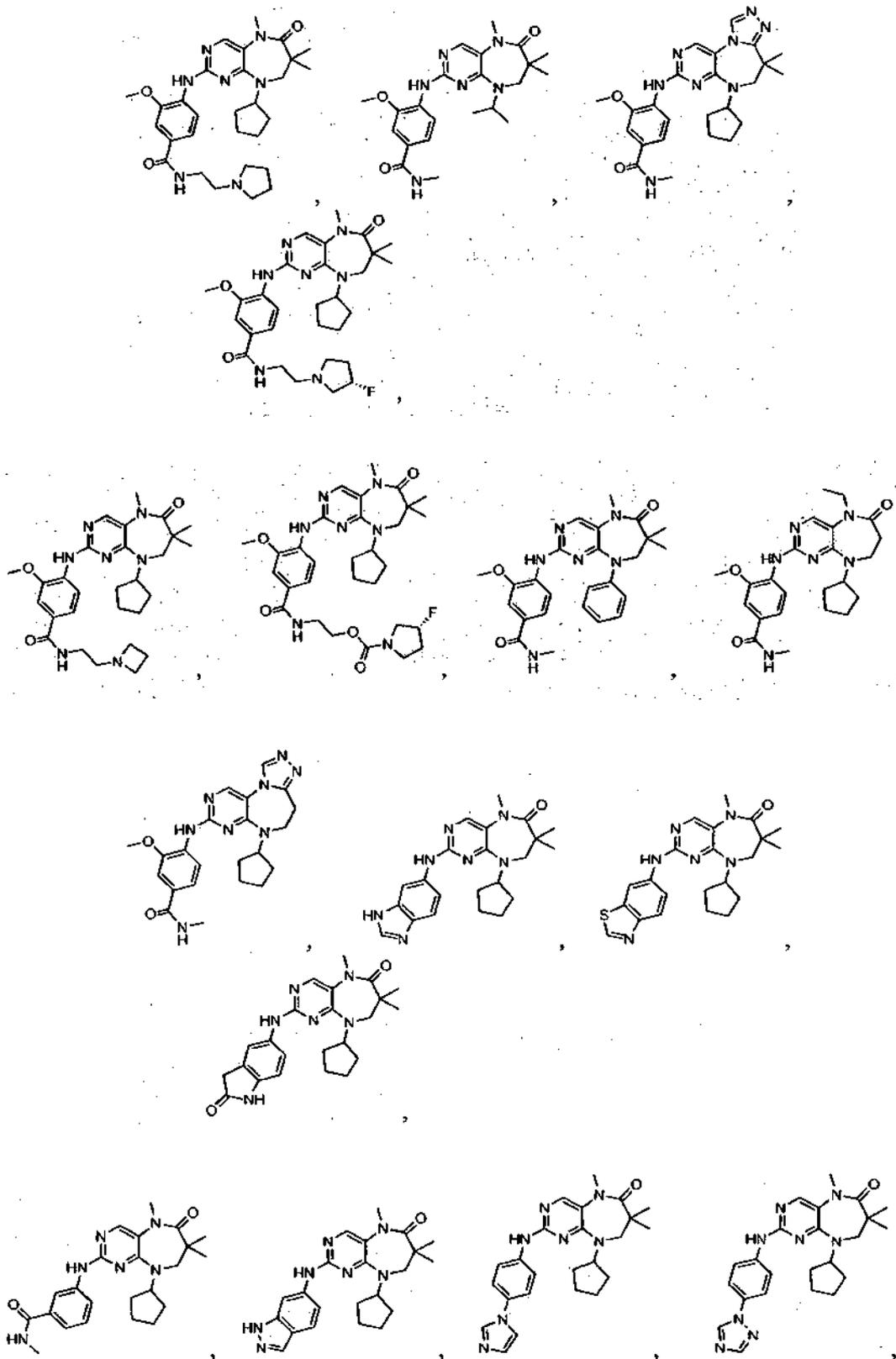
- 45 Los valores, incluyendo los valores específicos, de las restantes variables de la Fórmula Estructural (IV) son independientemente como se describen en el segundo, tercero o cuarto conjunto de variables de la Fórmula Estructural (IV).

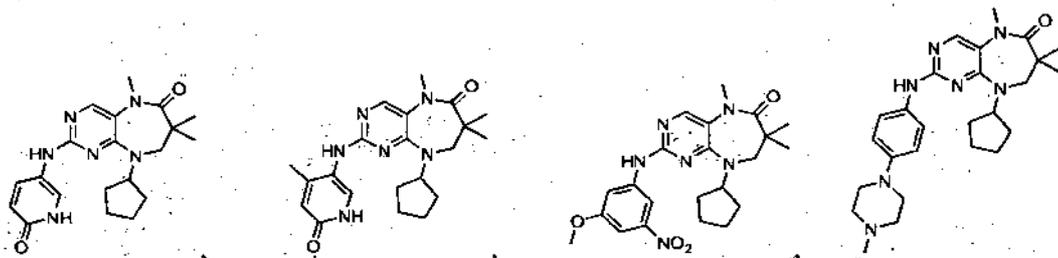
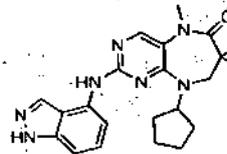
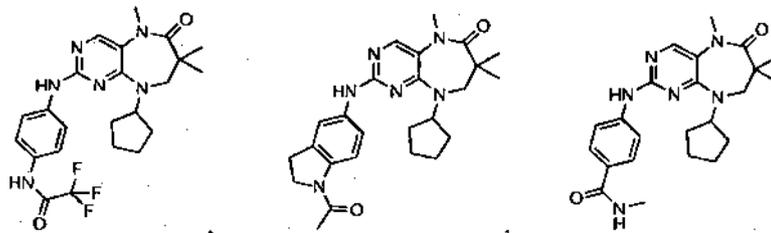
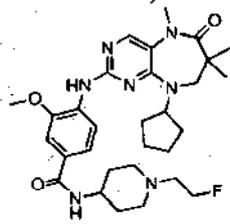
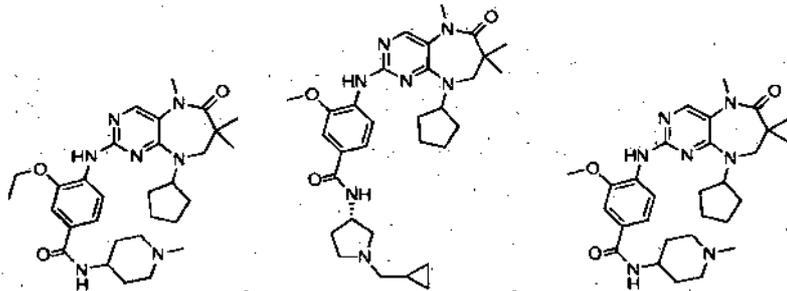
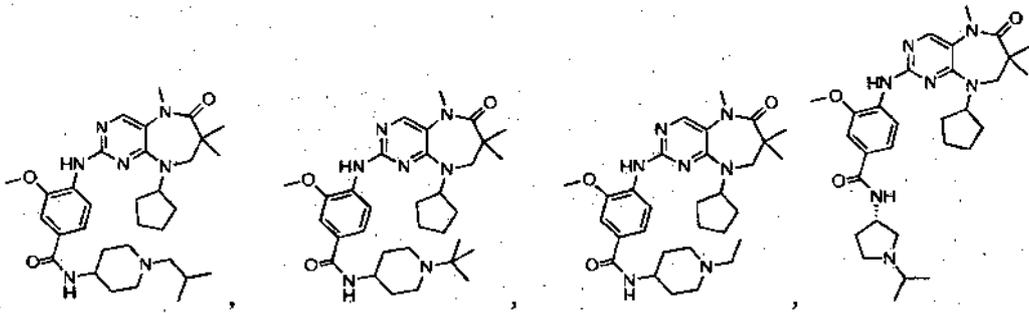
- 50 En otra realización más, los métodos de la invención se pueden emplear en la preparación de los compuestos representados por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

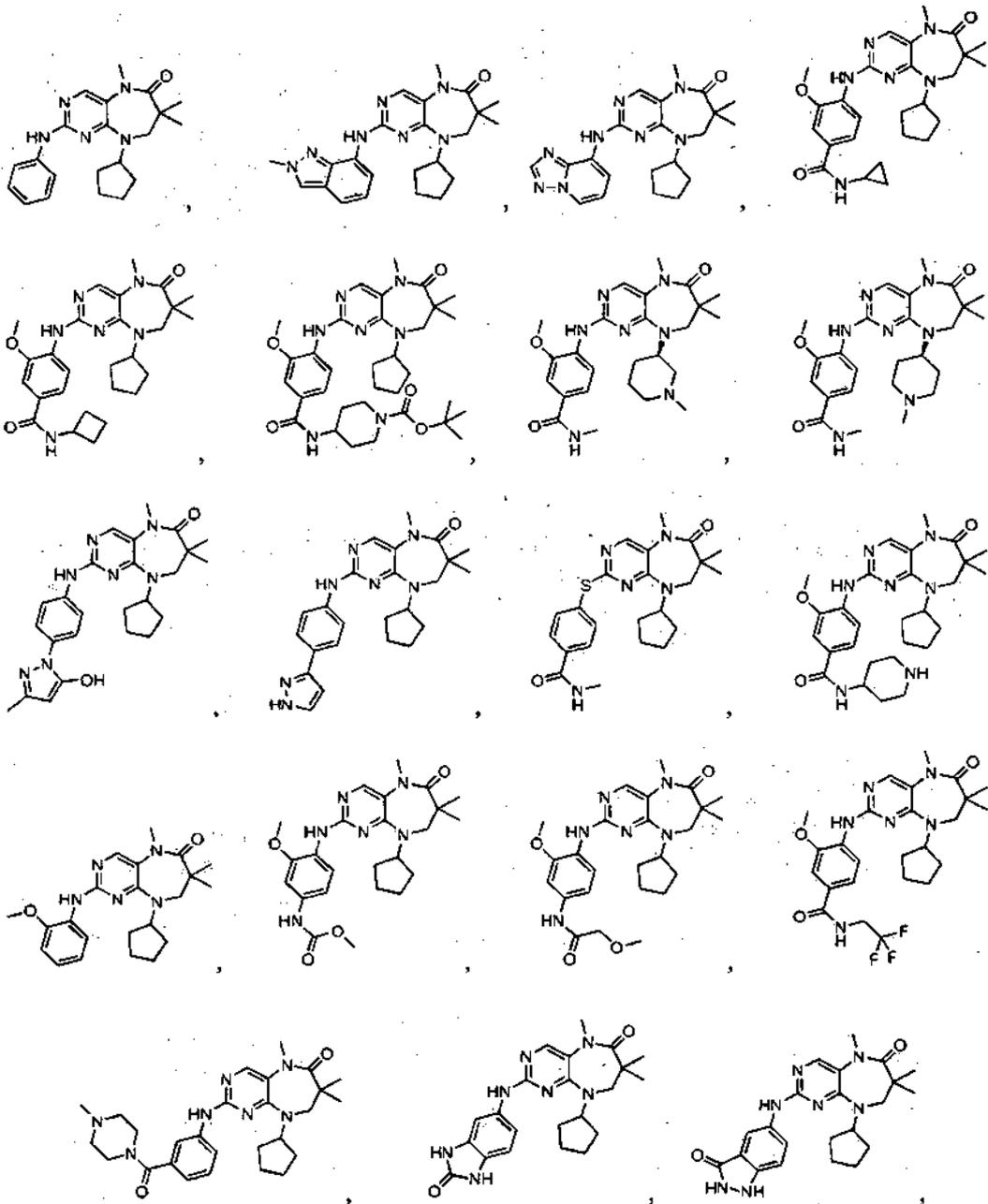
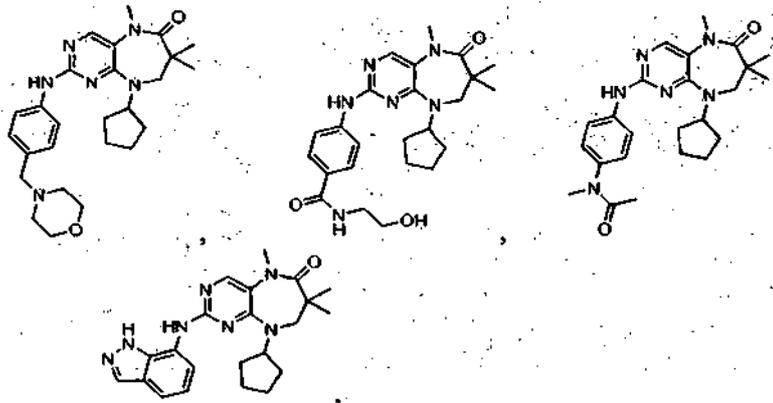




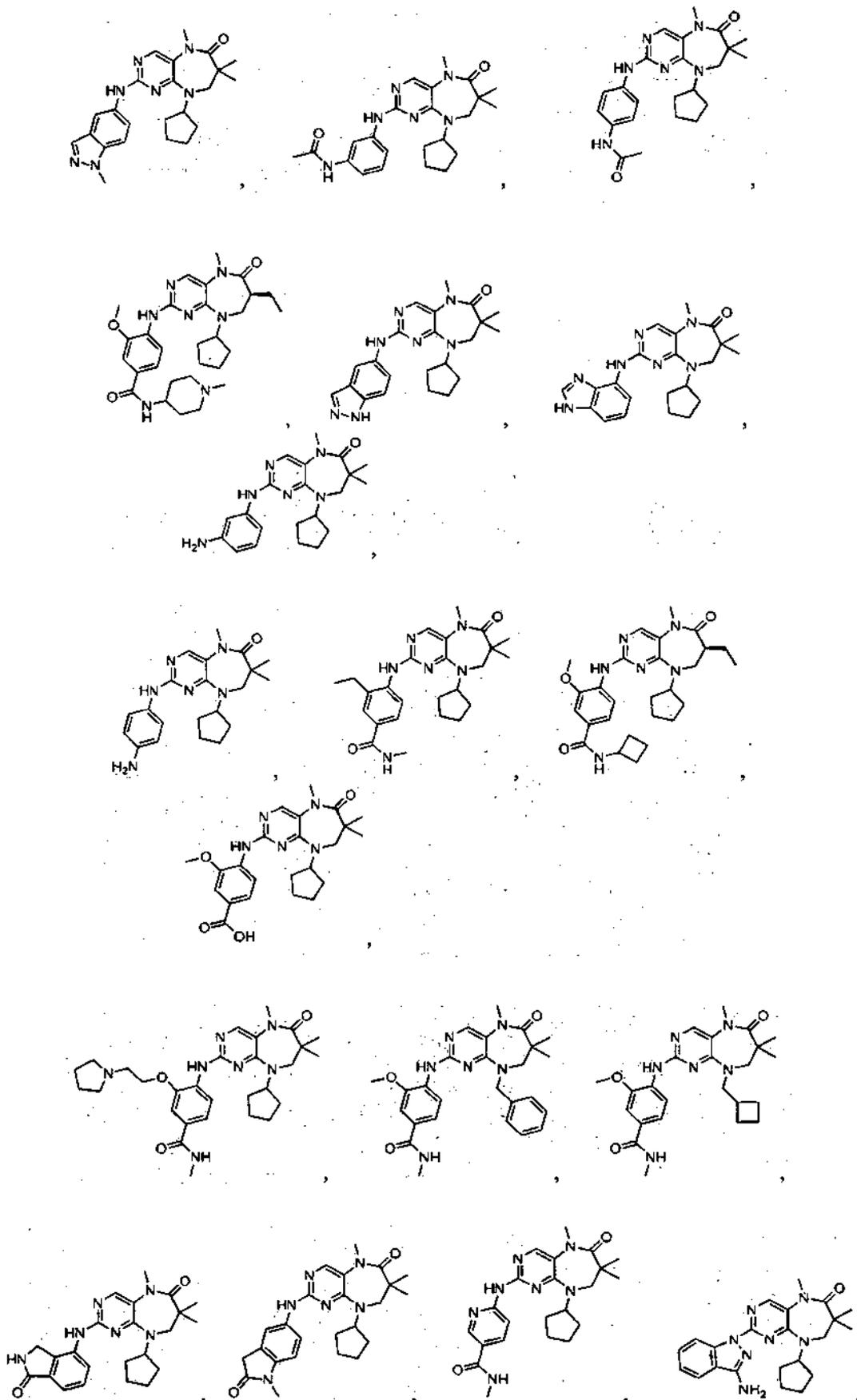


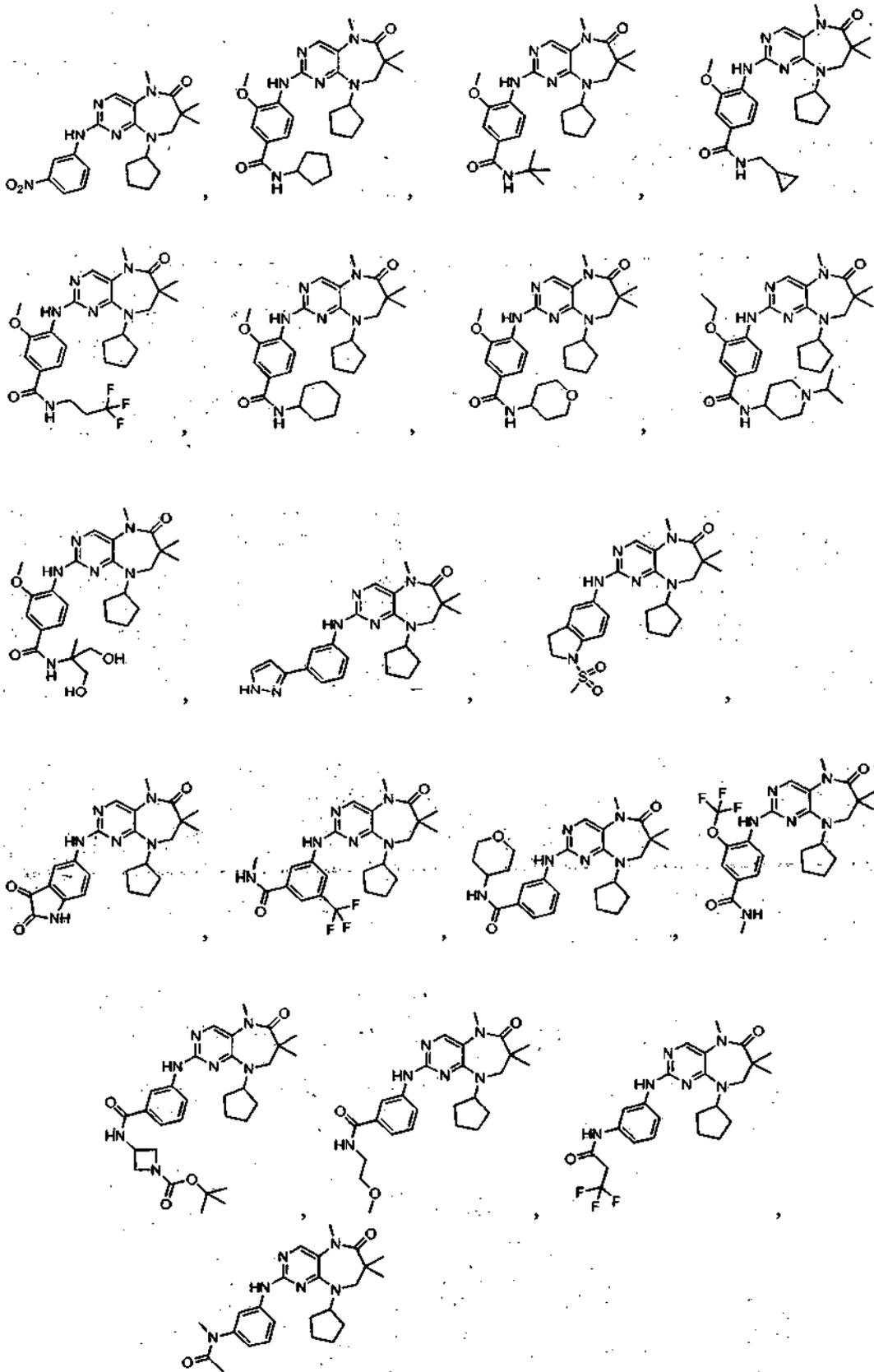


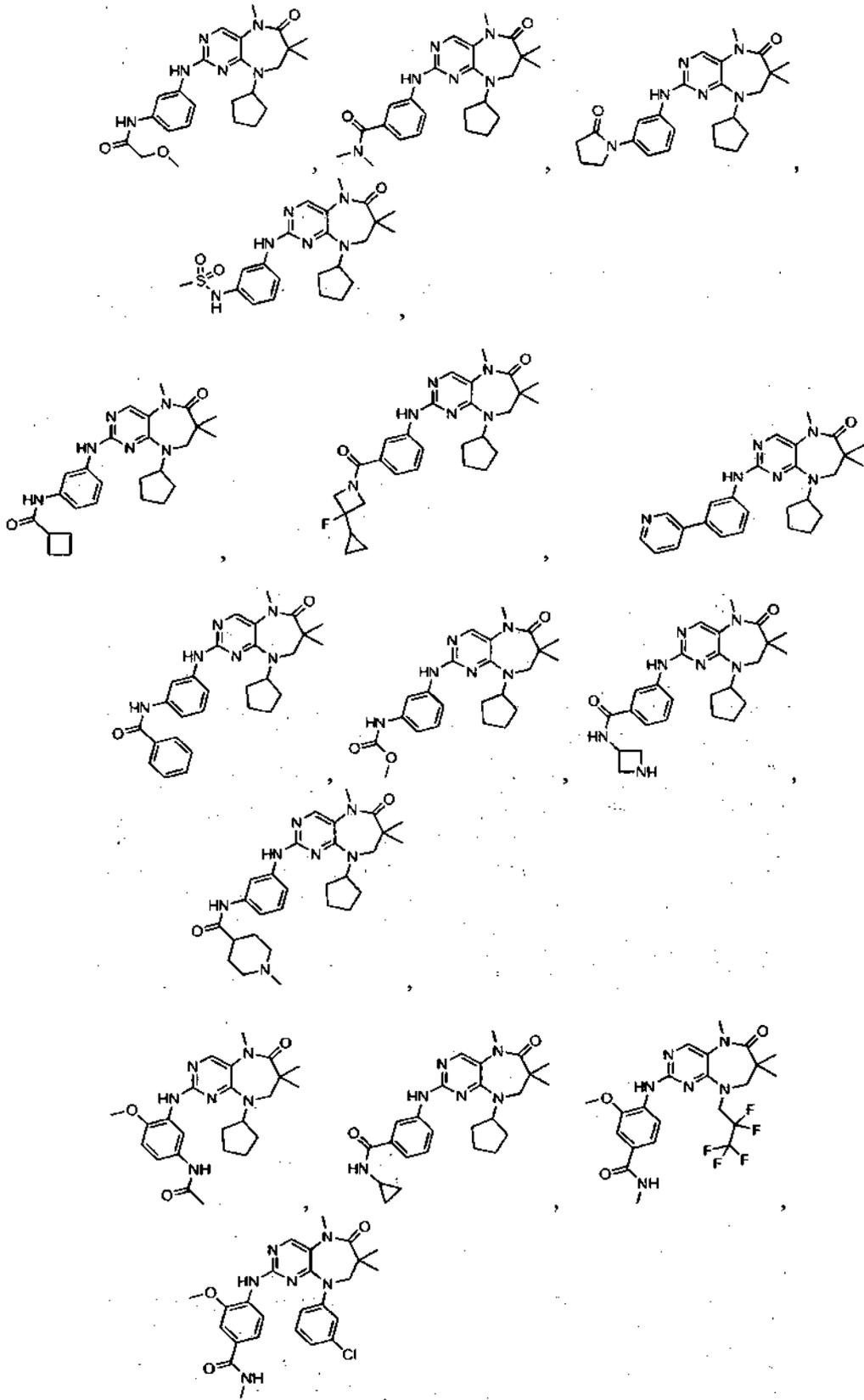




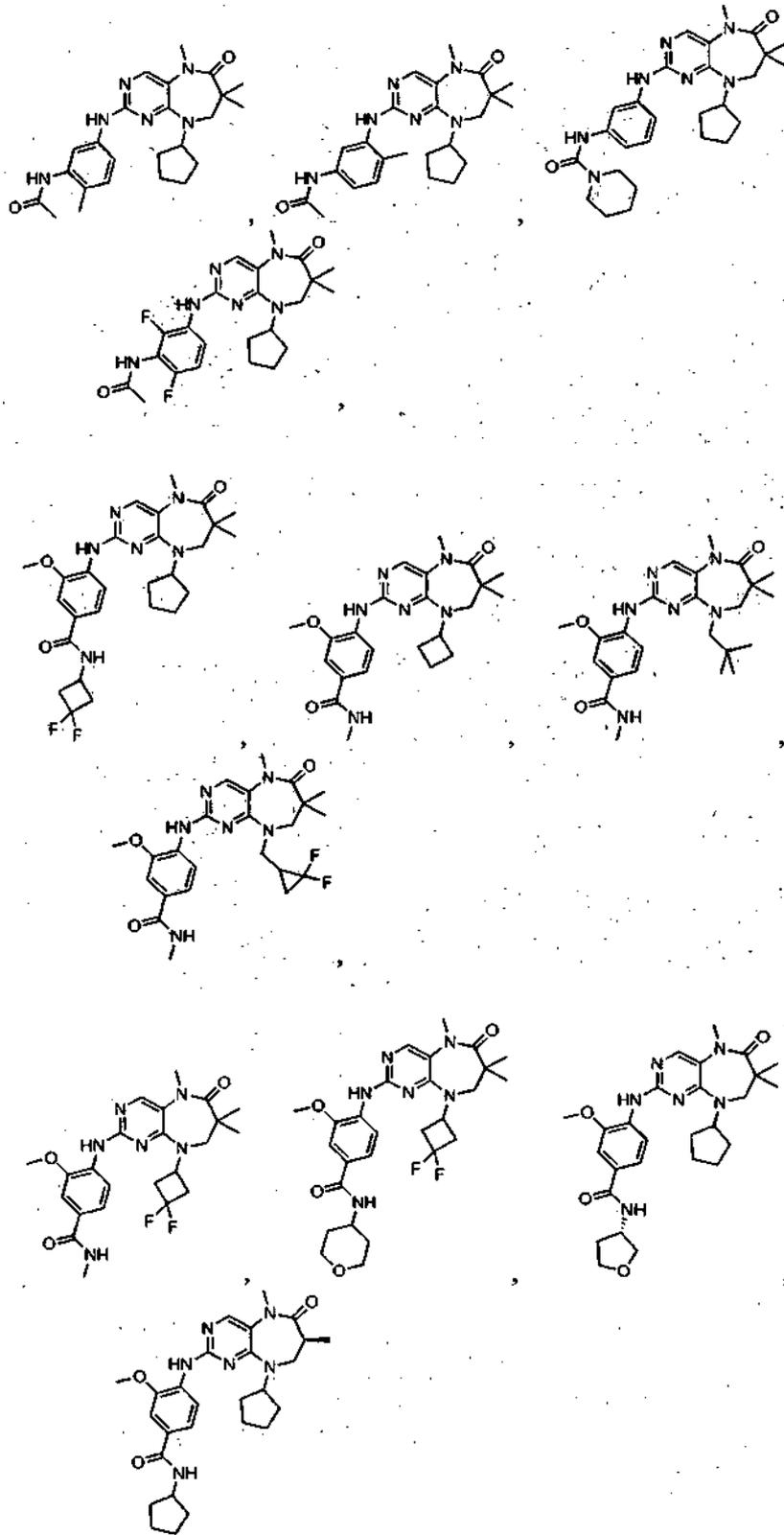
5

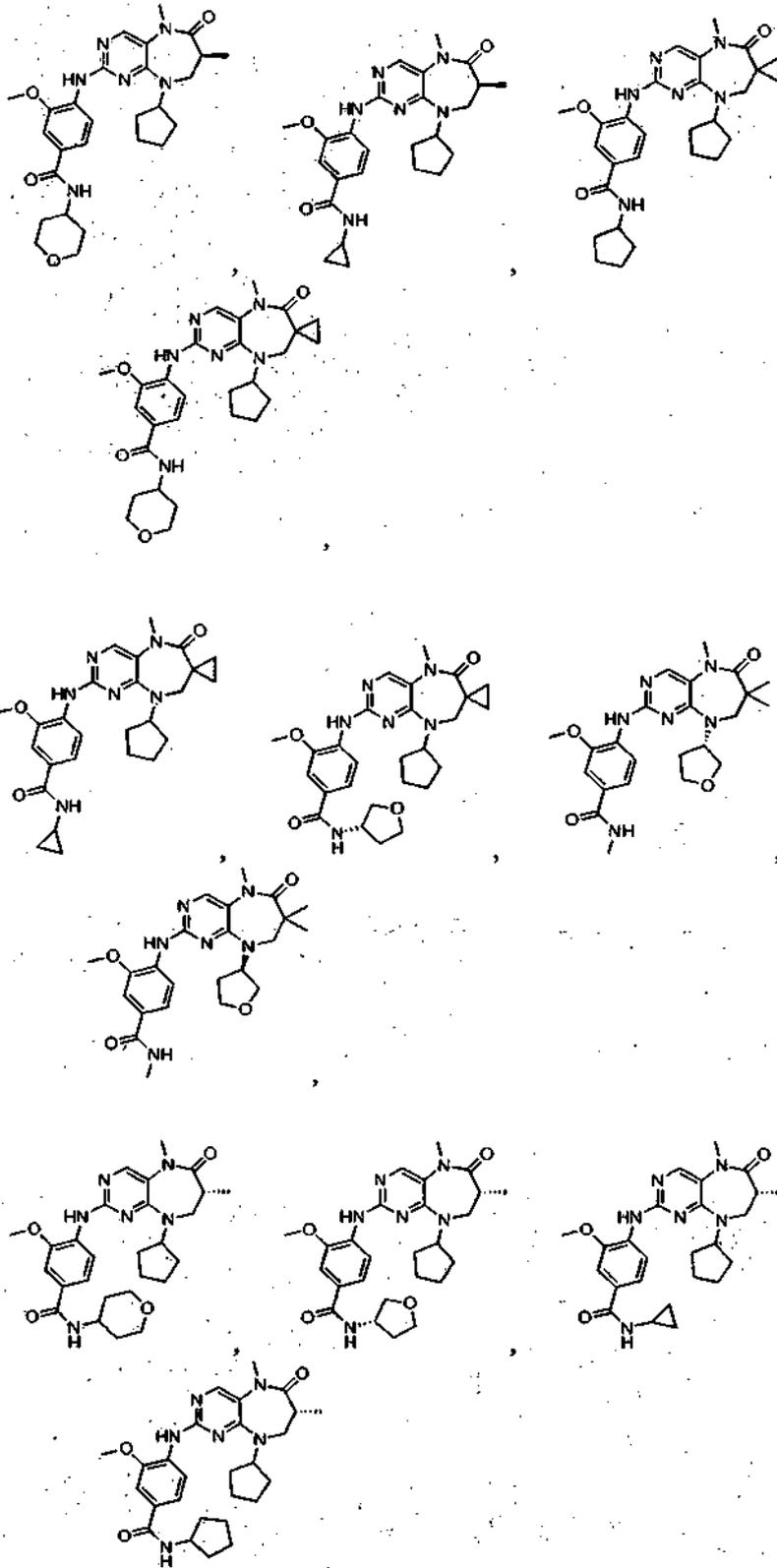


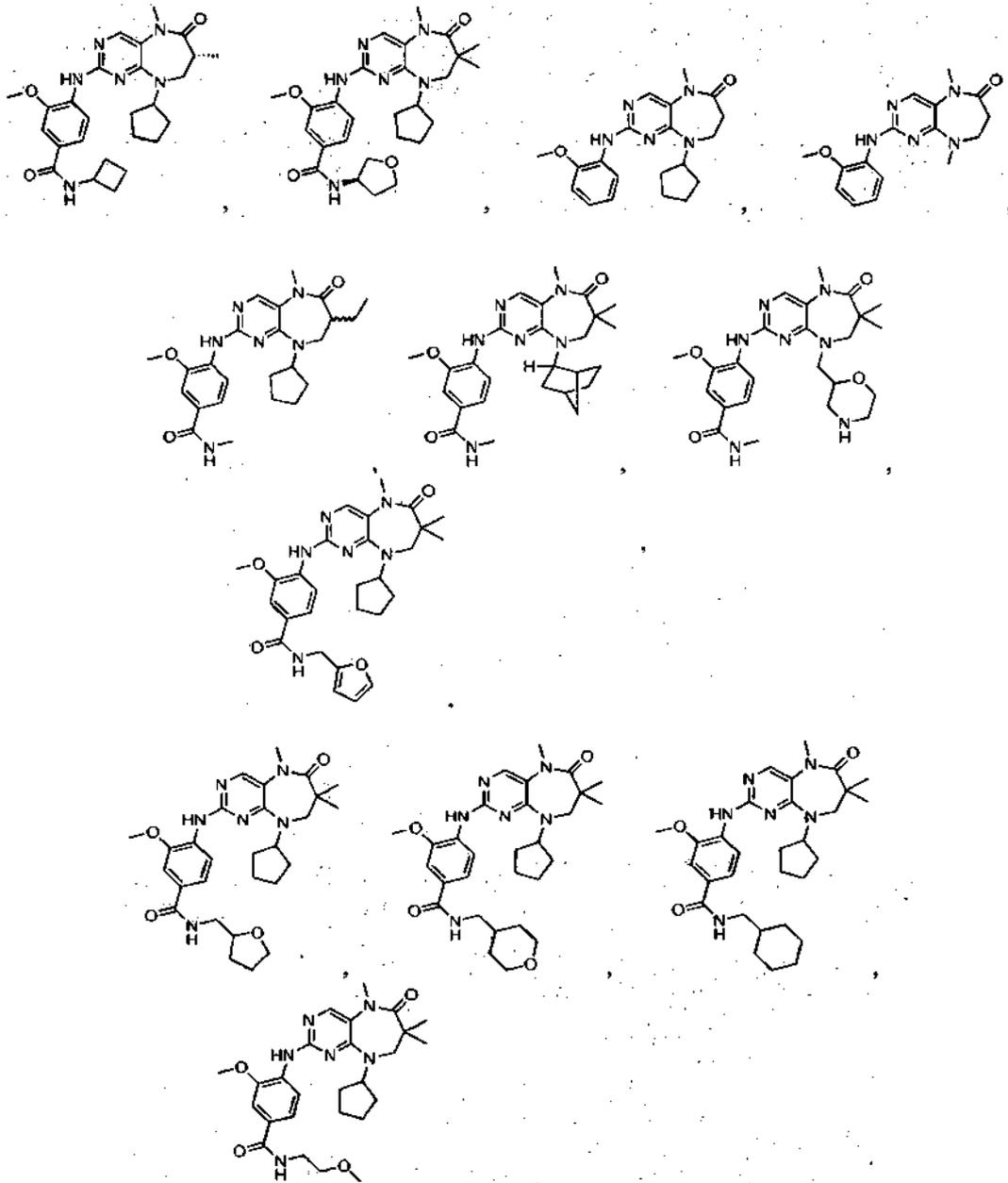


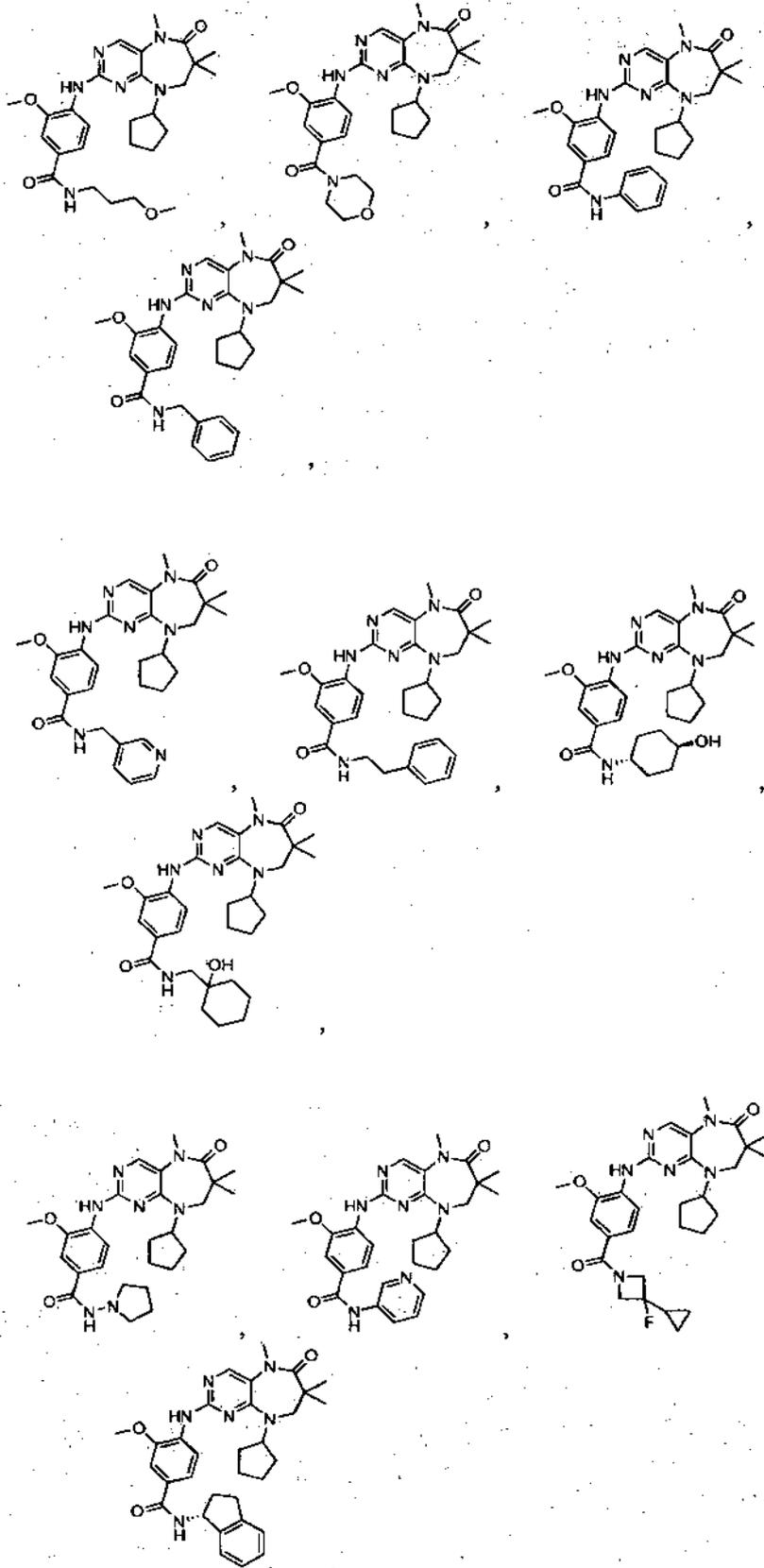


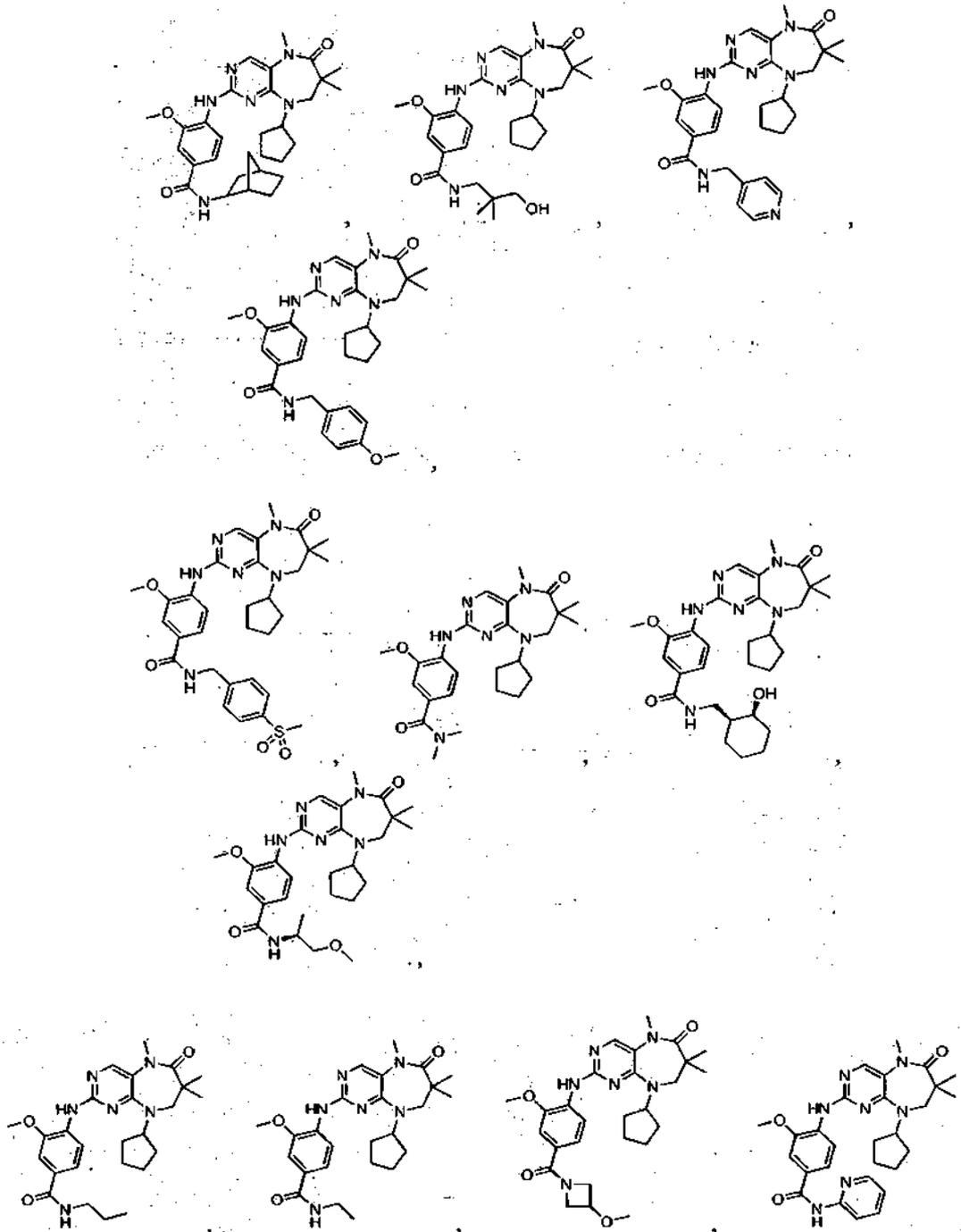
5

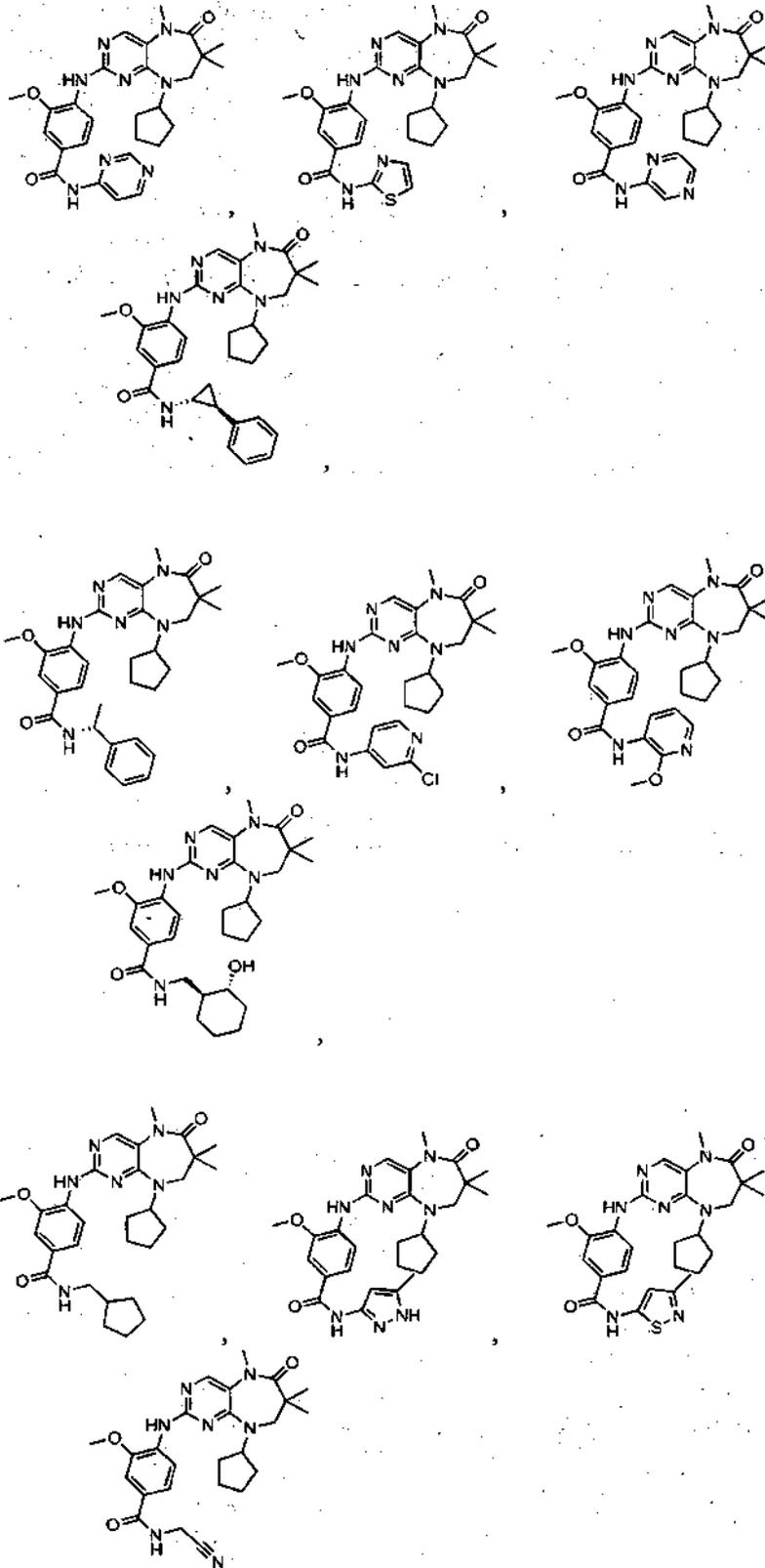


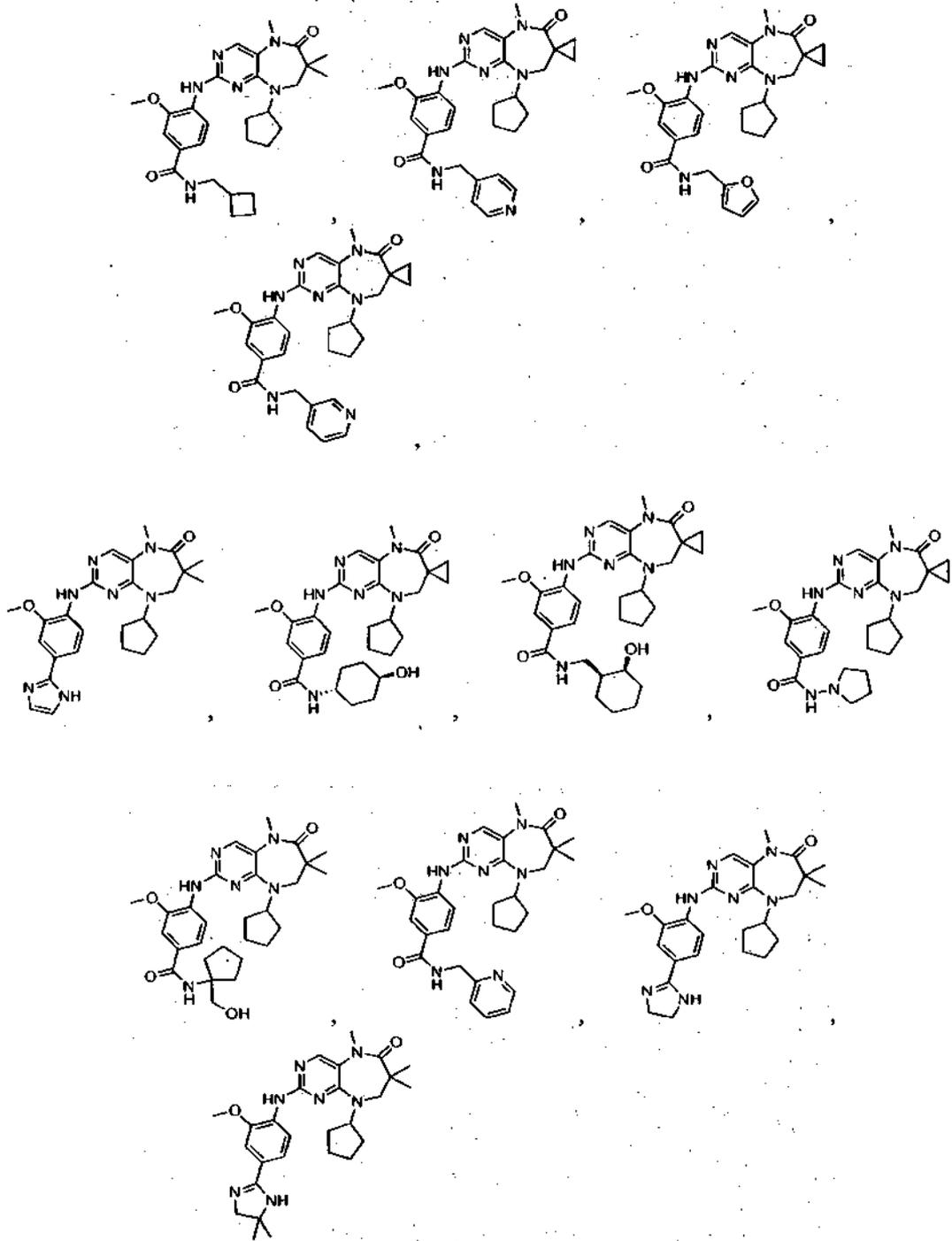


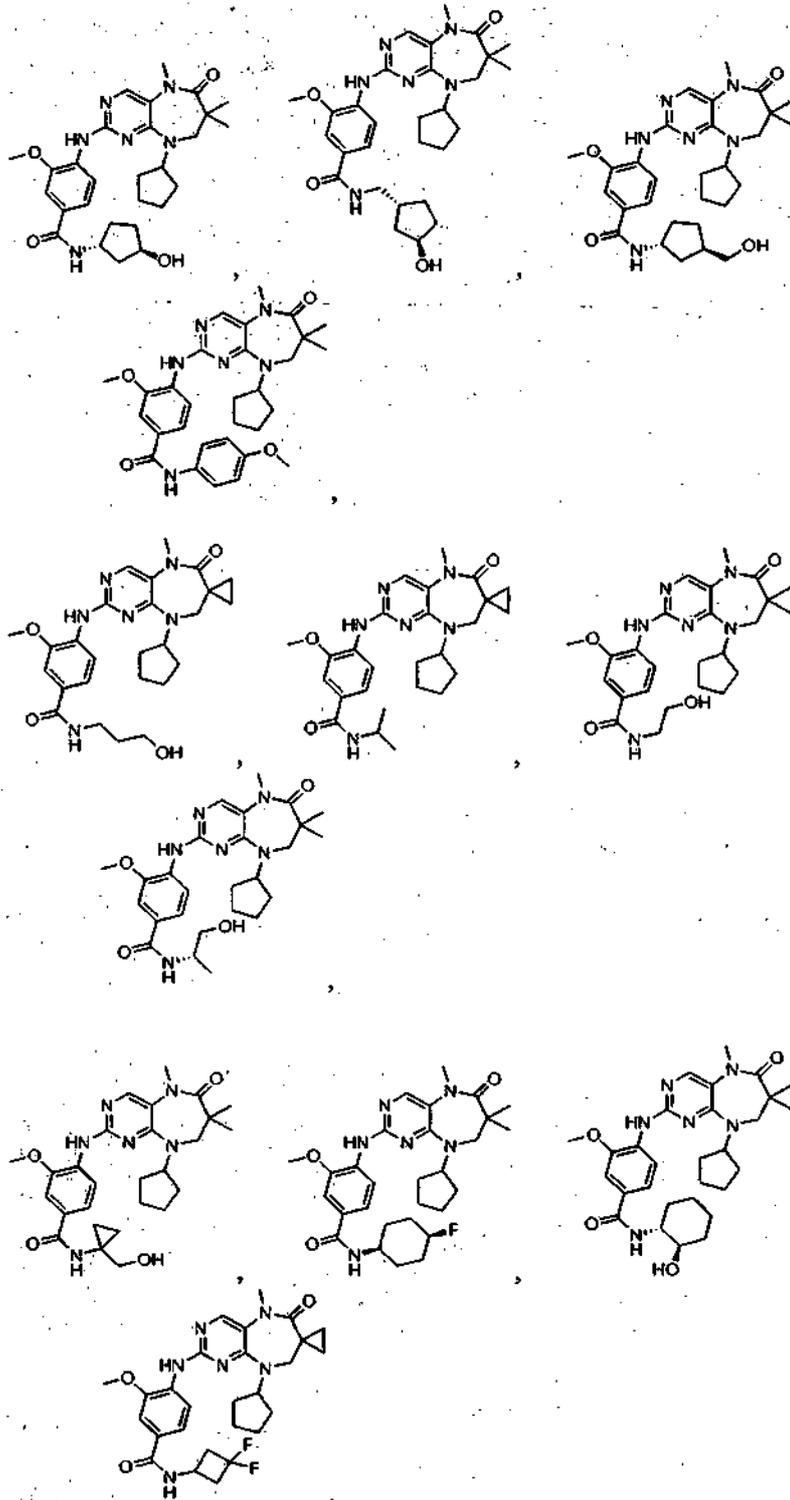


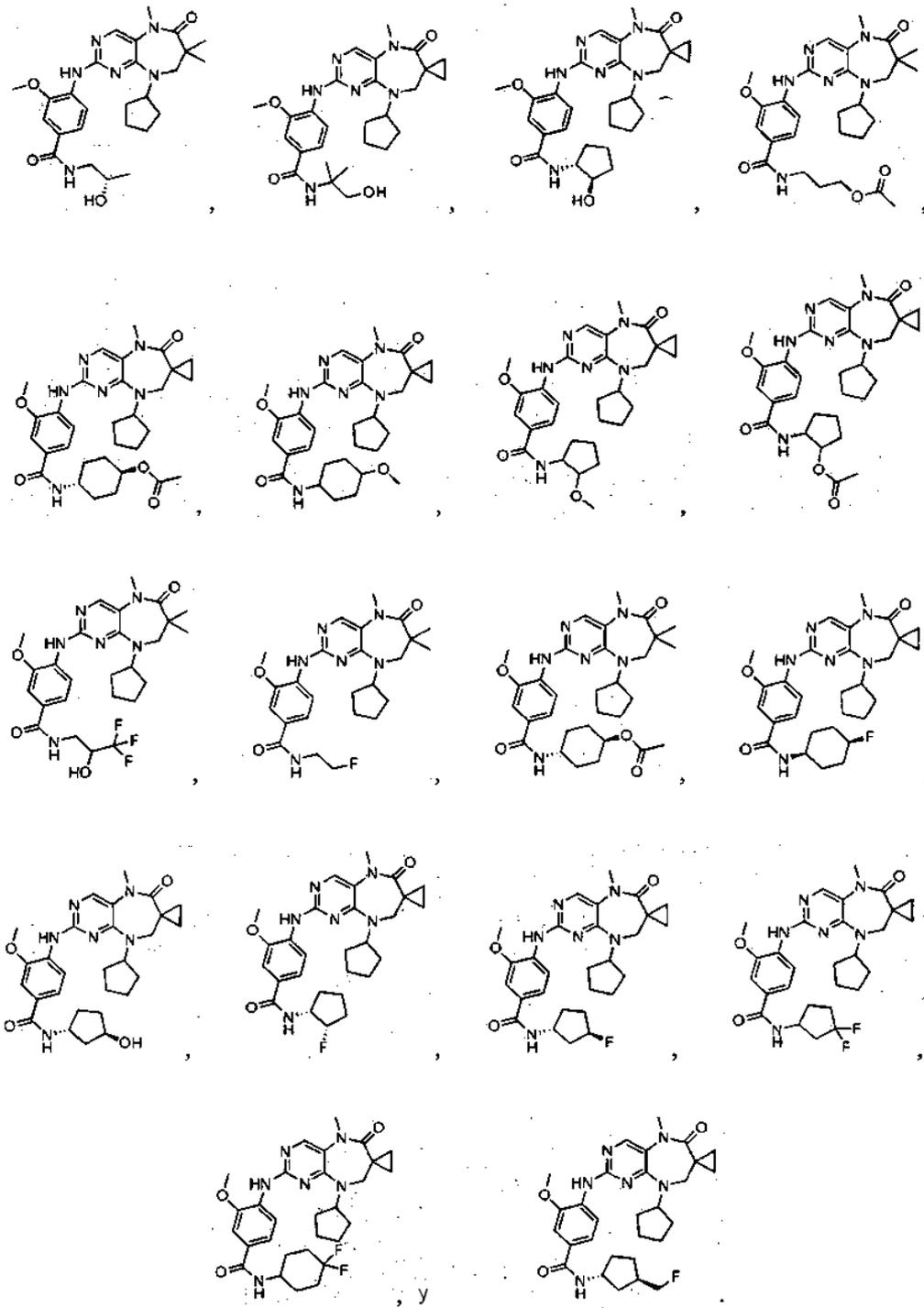






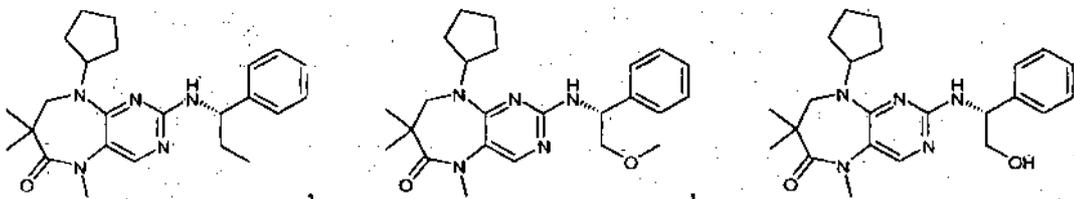


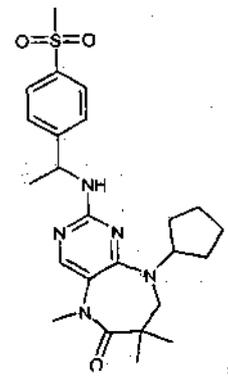
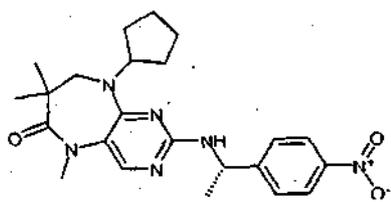
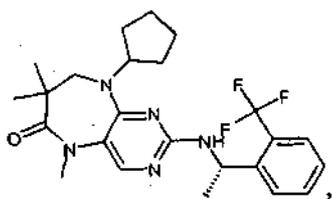
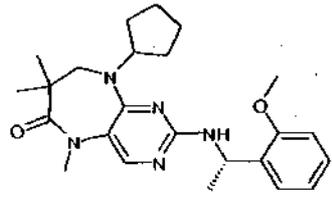
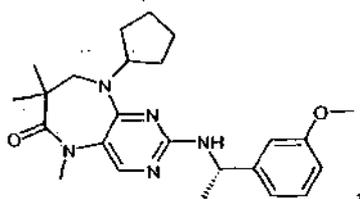
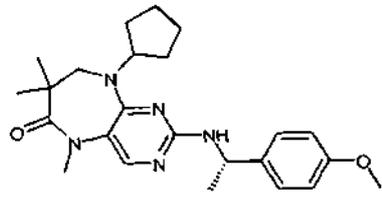
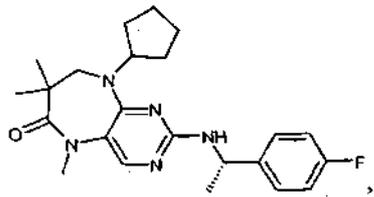
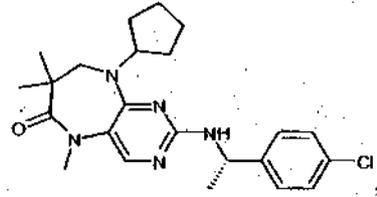
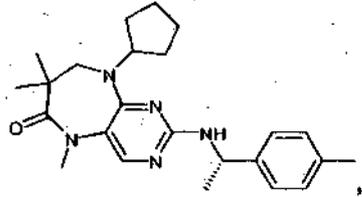
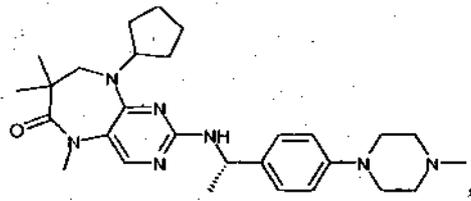
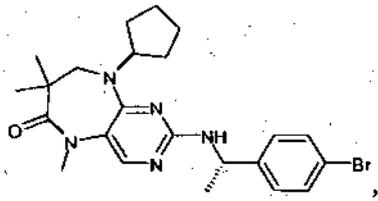




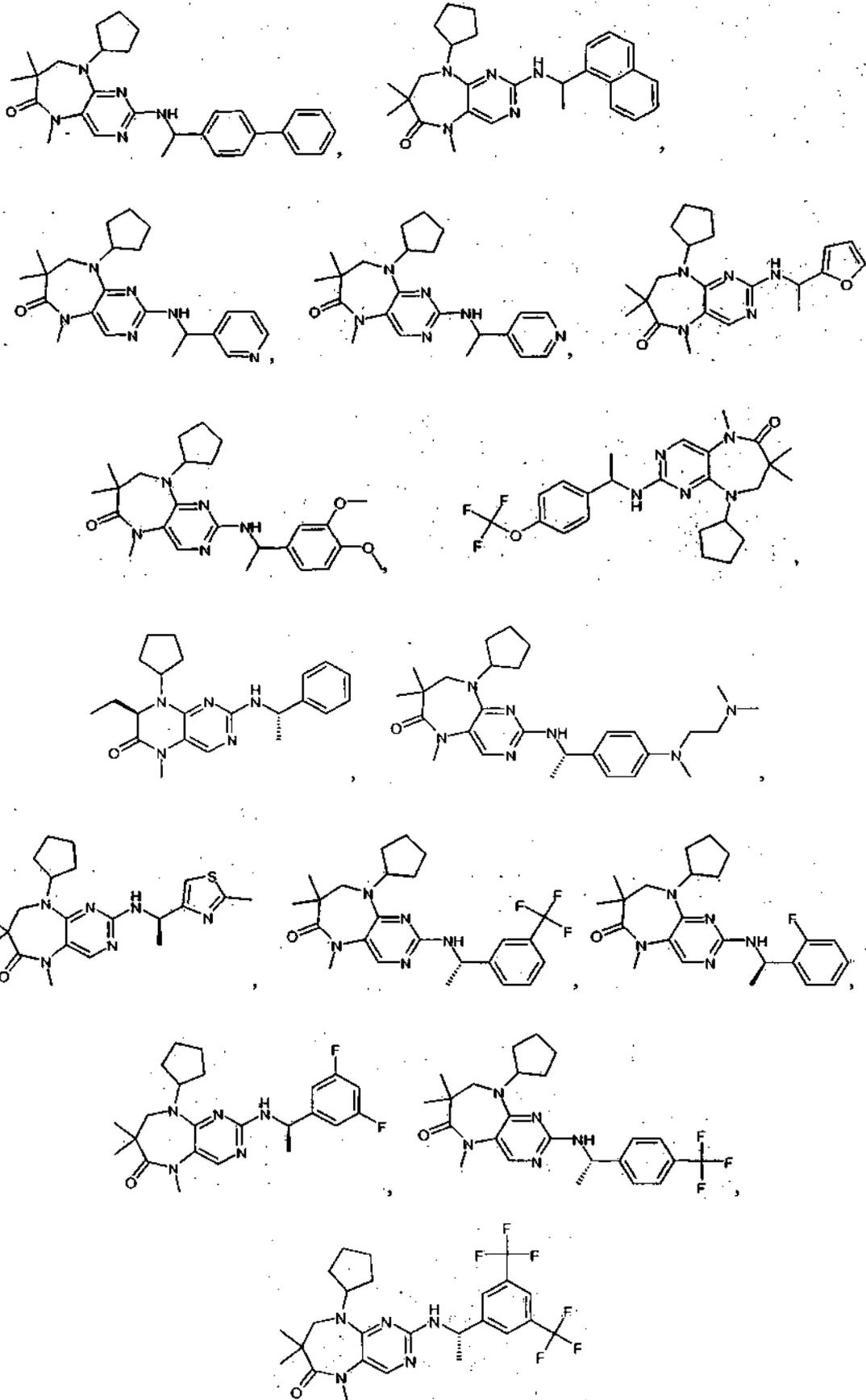
En otra realización más, los métodos de la invención se pueden emplear en la preparación de los compuestos representados por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5





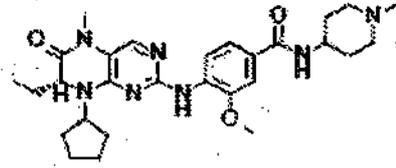
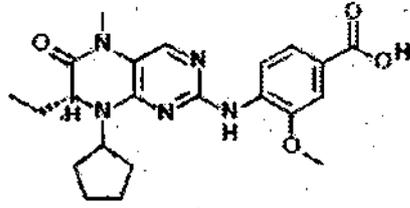
5



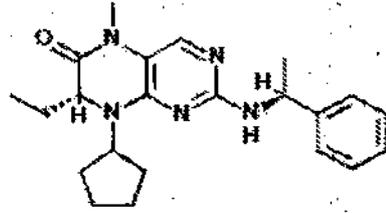
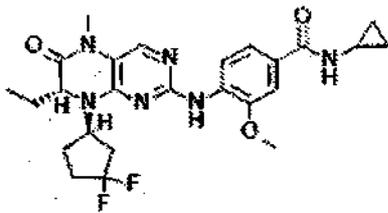
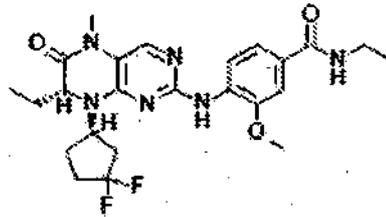
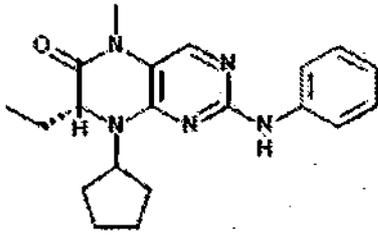
5

y

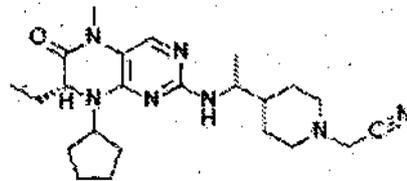
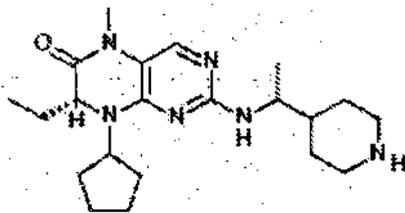
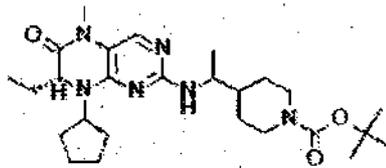
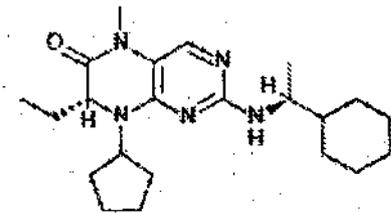
En otra realización más, los métodos de la invención se pueden emplear en la preparación de los compuestos representados por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

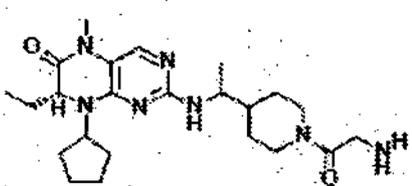
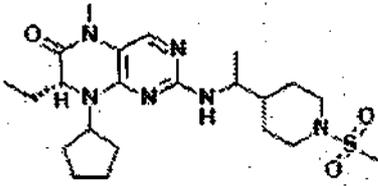
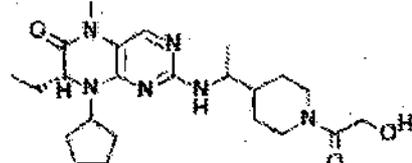
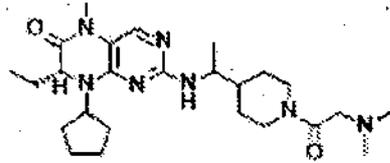
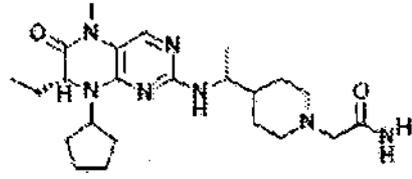
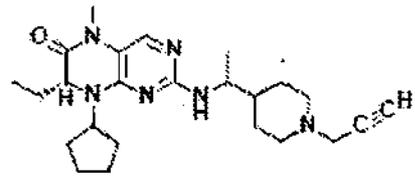


5

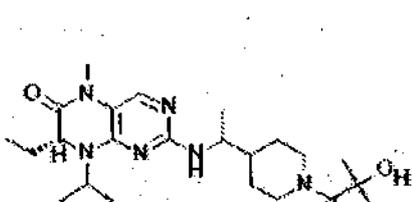
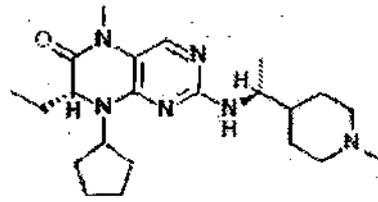
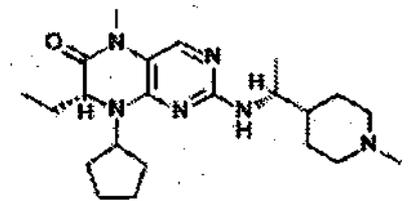
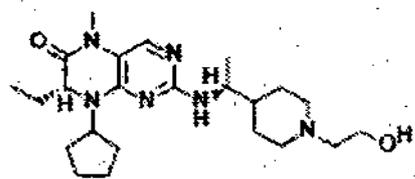
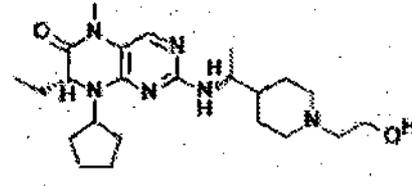
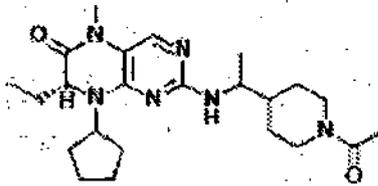


10

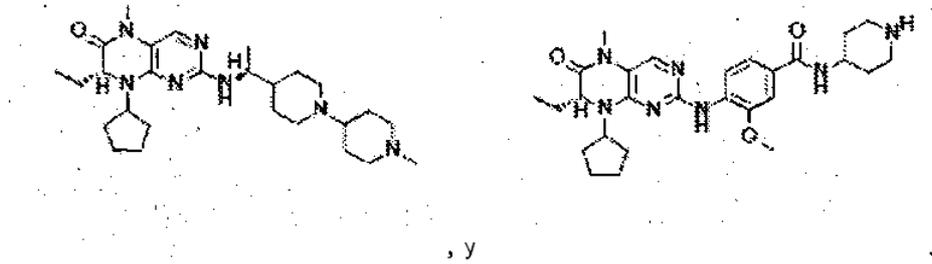




5

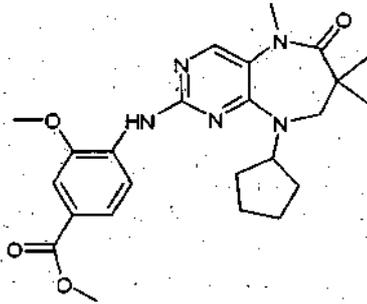


10



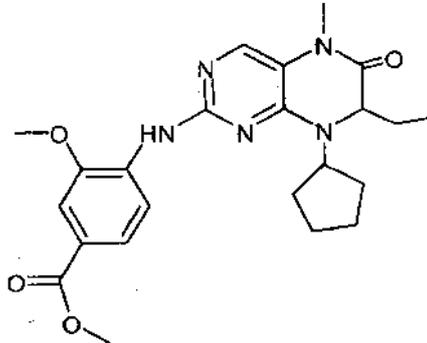
En otra realización más, los métodos de la invención se pueden emplear en la preparación del compuesto representado por la siguiente fórmula estructural, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



En otra realización más, los métodos de la invención se pueden emplear en la preparación del compuesto representado por la siguiente fórmula estructural, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

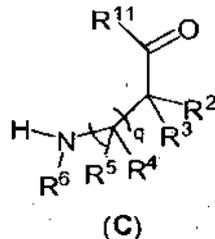
10



Algunos ejemplos adicionales de compuestos que se pueden preparar mediante los métodos de la invención se pueden encontrar, por ejemplo, en los documentos de Patente US 2008/0167289, US 2008/0009492, US 2006/004014, US 6.806.272, US 6.861.422, WO2009/040556, WO 2009/042711, y WO 2006/058876.

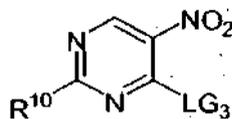
15

En algunas realizaciones, los métodos de la invención comprenden además la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Estructural (C):



20

con un compuesto de Fórmula Estructural (D):



en condiciones adecuadas para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (A). LG₃ es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno. Específicamente, LG₃ es -Cl. Los detalles de esta reacción son como se han descrito anteriormente.

- 5 Los expertos en la materia entenderán que en el proceso de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como los grupos hidroxilo o amino de los reactivos de partida o los compuestos intermedios pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores. De ese modo, la preparación de los compuestos descritos anteriormente puede implicar, en diversas etapas, la adición y retirada de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry" editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis," 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley Interscience, y "Protecting Groups," 3ª edición, P. J. Kocienski, Thieme (2005).

15 Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

20 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra generalmente más adelante, o como se muestra a modo de ejemplo mediante clases, subclases, y especies particulares de los compuestos descritos anteriormente. Se ha de entender que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", tanto si está precedido por el término "opcionalmente" como si no, se refiere al reemplazo de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituable del grupo. Cuando se puede sustituir más de una posición en una estructura dada con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Cuando la expresión "opcionalmente sustituido" aparece inmediatamente después de una lista, dicha expresión se refiere a la totalidad de los grupos sustituibles anteriores de esa lista. Si un radical o estructura sustituyente no se identifica o se define como "opcionalmente sustituido", el radical o estructura sustituyente está sin sustituir. Por ejemplo, si X es alquilo C₁-C₃ o fenilo opcionalmente sustituido; X puede ser alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido. Del mismo modo, si la expresión "opcionalmente sustituido" sigue a una lista, dicha expresión también se refiere a la totalidad de los grupos sustituibles de la lista anterior a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, si X es alquilo C₁-C₃ o fenilo en la que X está opcional e independientemente sustituido con J^X, entonces tanto alquilo C₁-C₃ como fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con J^X. Como es evidente para el experto habitual en la materia, los grupos tales como H, halógeno, NO₂, CN, NH₂, OH, u OCF₃ no serían grupos sustituibles.

35 El término "hasta", como se usa en el presente documento, se refiere a cero o cualquier número entero que es menor o igual que el número que sigue al término. Por ejemplo, "hasta 3" significa uno de 0, 1, 2, y 3. Como se describe en el presente documento, un intervalo numérico especificado de átomos incluye cualquier número entero del mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3, o 4 átomos.

45 La selección de sustituyentes y combinaciones de sustituyentes prevista por la presente invención es aquella que da como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran básicamente cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección, y, específicamente, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines que se desvelan en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es el que no se altera básicamente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o inferior, en ausencia de humedad u otras condiciones químicas reactivas, durante al menos una semana. Solo se contemplan las selecciones y combinaciones de sustituyentes que dan como resultado una estructura estable. Tales selecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos habituales en la materia y se pueden determinar sin excesiva experimentación.

55 El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, sin ramificar), o ramificada, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación pero no es aromática. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alqueno, o alquino lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo, y terc-butilo y acetileno.

60 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado. El término "alqueno", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más dobles enlaces. El término "alquino", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más triples enlaces. Cada uno de

"alquilo", "alquenilo" o "alquinilo", como se usa en el presente documento, puede estar opcionalmente sustituido como se expone posteriormente. En algunas realizaciones, el "alquilo," es alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, el "alquenilo" es alquenilo C₂-C₆ o alquenilo C₂-C₄. En algunas realizaciones, el "alquinilo" es alquinilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₄.

5 El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo" o "carbocíclico") se refiere a un sistema de anillos no aromático que contiene únicamente carbono que puede estar saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de carbono en el anillo. En algunas realizaciones, el número de átomos de carbono es de 3 a 10. En otras realizaciones, el número de átomos de carbono es de 4 a 7. En otras realizaciones más, el número de átomos de carbono es 5 o 6. El término incluye sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, condensados, espiránicos o con puente. El término también incluye sistemas de anillos policíclicos en los que el anillo carbocíclico puede estar "condensado" a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o una combinación de los mismos, en los que el radical o punto de unión está en el anillo carbocíclico. Los sistemas de anillos bicíclicos "condensados" comprenden dos anillos que comparten dos átomos contiguos del anillo. Un grupo bicíclico con puente comprende dos anillos que comparten tres o cuatro átomos adyacentes del anillo. Los sistemas de anillos bicíclicos espiránicos comparten un átomo del anillo. Algunos ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclopropenilo, y ciclobutilo.

20 El término "heterociclo" (o "heterociclilo", o "heterocíclico" o la expresión "heterociclo no aromático"), como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos no aromático que puede estar saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de carbono en el anillo en el que uno o más carbonos del anillo están reemplazados por un heteroátomo tal como, N, S, u O y cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros. En algunas realizaciones, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O en el anillo. En otras realizaciones, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados entre N, S y O en el sistema de anillos. En otras realizaciones más, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados entre N y O en el sistema de anillos. El término incluye sistemas de anillos heterocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos condensados, espiránicos o con puente. El término también incluye sistemas de anillos policíclicos en los que el anillo heterocíclico puede estar condensado a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o una combinación de los mismos, en los que el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Algunos ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azocanilo, diazocanilo, triazocanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazocanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, tiazocanilo, bencimidazolono, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, incluyendo, por ejemplo, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiolanilo, benzoditiano, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-onilo, y 1,3-dihidroimidazol-2-onilo.

45 El término "arilo" (o la expresión "anillo de arilo" o "grupo arilo") usado solo o como parte de un resto mayor tal como en "aralquilo", "aralcoxi", "ariloxialquilo", o "heteroarilo", se refiere a sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos. El término "arilo" se puede usar de forma intercambiable con las expresiones "anillo de arilo" o "grupo arilo". Los grupos de "anillo aromático carbocíclico" tienen únicamente átomos de carbono en el anillo (por lo general de seis a catorce) e incluyen anillos aromáticos monocíclicos tales como fenilo y sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que dos o más anillos aromáticos carbocíclicos se condensan entre sí. Algunos ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluye dentro del alcance de la expresión "anillo aromático carbocíclico" o "aromático carbocíclico", como se usa en el presente documento, un grupo en el que el anillo aromático está "condensado" a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), tal como en un indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

55 Los términos "heteroarilo", "heteroaromático", o las expresiones "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", "heterociclo aromático" o "grupo heteroaromático", usados solos o como parte de un resto mayor tal como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refieren a grupos de anillo heteroaromático que tienen de cinco a catorce miembros, en los que uno o más carbonos del anillo se reemplaza por un heteroátomo tal como, N, S, u O. En algunas realizaciones, los anillos de heteroarilo comprenden hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O en el anillo. En otras realizaciones, los anillos de heteroarilo comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados entre N, S y O en el sistema de anillos. En otras realizaciones más, los anillos de heteroarilo comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados entre N y O en el sistema de anillos. Los anillos de heteroarilo incluyen anillos heteroaromáticos monocíclicos y anillos aromáticos policíclicos en los que un anillo aromático monocíclico se condensa a uno o más anillos aromáticos distintos. También se incluye dentro del alcance del término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que el anillo aromático está "condensado" a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. Un anillo heteroaromático bicíclico 6,5, como se usa en el presente documento, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros condensado a un segundo anillo de cinco miembros, en el que el radical o punto de unión está en el anillo de seis

miembros. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo incluyendo, por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, tetrazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo; 4-quinolinilo), e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, o 4-isoquinolinilo).

Como se usa en el presente documento, "ciclo", "cíclico", "grupo cíclico" o "resto cíclico", incluye sistemas de anillos mono, bi, y tricíclicos incluyendo cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillos bicíclico" incluye estructuras de 8-12 (por ejemplo, 9, 10, o 11) miembros que forman dos anillos, en las que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos, y heteroarilos bicíclicos.

Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillos bicíclico con puente" se refiere a un sistema de anillos heterocicloalifático bicíclico o un sistema de anillos cicloalifático bicíclico en el que los anillos presentan un puente. Algunos ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos con puente incluyen, pero no se limitan a, adamantanilo; norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1,03,7]nonilo. Un sistema de anillos bicíclico con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcocarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Como se usa en el presente documento, "puente" se refiere a un enlace o un átomo o una cadena no ramificada de átomos que conecta dos partes diferentes de una molécula. Los dos átomos que están conectados a través del puente (habitualmente, pero no siempre, dos átomos de carbono terciarios) se denominan "cabezas de puente".

Como se usa en el presente documento, el término "espiro" se refiere a sistemas de anillos que tienen un átomo (habitualmente un carbono cuaternario) como único átomo en común entre dos anillos.

La expresión "átomo del anillo" es un átomo tal como C, N, O o S que está en el anillo de un grupo aromático, un grupo cicloalquilo o un anillo heterocíclico no aromático.

Un "átomo del anillo sustituible" en un grupo aromático es un átomo de carbono o nitrógeno del anillo unido a un átomo de hidrógeno. El hidrógeno se puede reemplazar opcionalmente por un grupo sustituyente adecuado. De ese modo, la expresión "átomo del anillo sustituible" no incluye átomos de nitrógeno o carbono del anillo que se comparten cuando dos anillos están condensados. Además, "átomo del anillo sustituible" no incluye átomos de carbono o nitrógeno del anillo cuando la estructura representa que ya están unidos a un resto distinto de hidrógeno.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada del nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternarizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (tal como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (tal como en pirrolidinilo) o NR⁺ (tal como en pirrolidinilo N-sustituido)).

Como se usa en el presente documento, un aralquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido tanto en la parte alquilo como en la parte arilo. A menos que se indique otra cosa, como se usa en el presente documento, aralquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido en la parte arilo.

En algunas realizaciones, un grupo alifático y un grupo heterocíclico pueden contener independientemente uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan entre los descritos anteriormente, por ejemplo, en la definición de J^A y J^B. Otros sustituyentes adecuados incluyen los enumerados como adecuados para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y además incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR^{*}, =NN(R^{*})₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHCO₂(alquilo), =NNHSO₂(alquilo), o NR^{*}, en los que cada R^{*} se selecciona independientemente entre hidrógeno o un alifático C₁₋₆ opcionalmente

sustituido. Algunos sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R* se seleccionan entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(halo alifático C₁₋₄), o halo(alifático C₁₋₄), en el que cada uno de los grupos alifático C₁₋₄ anteriores de R* está sin sustituir.

5 En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico incluyen los descritos anteriormente. Algunos ejemplos de tales sustituyentes adecuados incluyen -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), y alifático C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, y ciclo(haloalquilo) C₃₋₇. Otros sustituyentes adecuados incluyen -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, o -NR⁺SO₂R⁺; en los que R⁺ es hidrógeno, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o un anillo heterocíclico que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno, o azufre, o, dos apariciones independientes de R⁺, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas junto con el átomo o átomos a los que está unido cada grupo R⁺, forman un anillo de heterociclilo, arilo, o heteroarilo de 5 a 8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, en el que dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Algunos sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo de fenilo de R⁺ se seleccionan entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(halo alifático C₁₋₄), o halo(alifático C₁₋₄), en el que cada uno de los grupos alifático C₁₋₄ anteriores de R⁺ está sin sustituir.

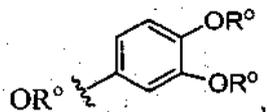
En algunas realizaciones, un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Algunos sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan entre los descritos anteriormente. Algunos ejemplos específicos incluyen halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), y alifático C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, y ciclo(haloalquilo) C₃₋₇. Otros sustituyentes adecuados incluyen: halógeno; -R^o; -OR^o; -SR^o; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(S)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oC(S)N(R^o)₂; -NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oNR^oCO₂R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -CO₂R^o; -C(O)R^o; -C(S)R^o; -C(O)N(R^o)₂; -C(S)N(R^o)₂; -C(S)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -OC(O)R^o; -C(O)N(OR^o) R^o; -C(NOR^o)R^o; -S(O)₂R^o; -S(O)₃R^o; -SO₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oSO₂N(R^o)₂; -NR^oSO₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(=NH)-N(R^o)₂; o -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o; en los que cada aparición independiente de R^o se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5 a 6 miembros sin sustituir, fenilo, -O(Ph), o -CH₂(Ph), o, dos apariciones independientes de R^o, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas junto con el átomo o átomos a los que está unido cada grupo R^o, forman un anillo de heterociclilo, arilo, o heteroarilo de 5 a 8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, en el que dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Algunos sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^o se seleccionan entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), o halo alifático C₁₋₄, CHO, N(CO)(alifático C₁₋₄), C(O)N(alifático C₁₋₄), en el que cada uno de los grupos alifático C₁₋₄ anteriores de R^o está sin sustituir.

Los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y unidos al resto de la molécula en un átomo de carbono del anillo se dice que están N-sustituidos. Por ejemplo, un grupo N-alquil piperidinilo está unido al resto de la molécula en la posición dos, tres o cuatro del anillo de piperidinilo y sustituido en el nitrógeno del anillo con un grupo alquilo. Los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático tales como pirazinilo que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y unidos al resto de la molécula en un segundo átomo de nitrógeno del anillo se dice que son N-heterociclos N'-sustituidos. Por ejemplo, un grupo N'-acil N-pirazinilo está unido al resto de la molécula en un átomo de nitrógeno del anillo y sustituido en el segundo átomo de nitrógeno del anillo con un grupo acilo.

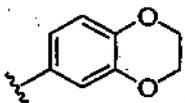
El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento), se pueden tomar junto con el átomo o átomos a los que cada variable está unida para formar un anillo de heterociclilo, arilo, o heteroarilo de 5 a 8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros. Algunos anillos a modo de ejemplo que se forman cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) se toman junto con el átomo o átomos a los que cada variable está unida incluyen, pero no se limitan a, a los

- siguientes: a) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, N(R^o)₂, donde ambas apariciones de R^o se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) que se unen a átomos diferentes y se toman junto con esos dos átomos para formar un anillo, por ejemplo cuando un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de



- esas dos apariciones de R^o se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidas para formar un anillo condensado de 6 miembros que contiene oxígeno:



- Se ha de observar que se puede formar diversos anillos distintos cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) se toman junto con el átomo o átomos a los que está unida cada variable y que los ejemplos detallados anteriormente no se pretende que sean limitantes.

Como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a -NH₂.

El término "hidroxilo" o "hidroxi" o la expresión "resto de alcohol" se refiere a -OH.

Como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a =O.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi", o "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la molécula a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi" por ejemplo, -O-alquilo) o azufre ("alquiltio" por ejemplo, -S-alquilo).

Como se usa en el presente documento, los términos "halógeno", "halo", y "hal" significan F, Cl, Br, o I.

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" o "nitrilo" se refiere a -CN o -C=N.

Los términos "alcoxialquilo", "alcoxialquenilo", "alcoxialifático", y "alcoxialcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, que puede estar sustituido con uno o más grupos alcoxi.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático", y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye grupos alquilo perfluorados, tales como -CF₃ y -CF₂CF₃.

Los términos "cianoalquilo", "cianoalquenilo", "cianoalifático", y "cianoalcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, que puede estar sustituido con uno o más grupos ciano. En algunas realizaciones, el cianoalquilo es (NC)-alquil-.

Los términos "aminoalquilo", "aminoalquenilo", "aminoalifático", y "aminoalcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, que puede estar sustituido con uno o más grupos amino, en los que el grupo amino es como se ha definido anteriormente.

Los términos "hidroxialquilo", "hidroxialifático", y "hidroxialcoxi" significan alquilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, que puede estar sustituido con uno o más grupos -OH.

Los términos "alcoxialquilo", "alcoxialifático", y "alcoxialcoxi" significan alquilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, que puede estar sustituido con uno o más grupos alcoxi. Por ejemplo, un "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como (alquil-O)-alquil-, en el que alquilo se ha definido anteriormente.

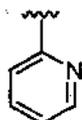
Las expresiones "grupo de protección" y "grupo protector", como se usan en el presente documento, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En determinadas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o específicamente la totalidad, de las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable a las reacciones que se producen en uno o más de los demás sitios reactivos; y c) se puede retirar selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos

que no atacan el grupo funcional regenerado desprotegido. Como entendería un experto en la materia, en algunos casos, los reactivos no atacan otros grupos reactivos del compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos protectores del compuesto. Algunos ejemplos de grupos protectores se detallan en Greene, T. W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro).

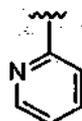
La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferentes también poseen las características anteriores mostradas a modo de ejemplo para un grupo protector, y también se detallan ciertos grupos protectores de nitrógeno a modo de ejemplo en el Capítulo 7 de Greene, T. W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

Como se usa en el presente documento, la expresión "resto desplazable" o "grupo saliente" se refiere a un grupo que se asocia a un grupo alifático o aromático como se define en el presente documento y es objeto de desplazamiento por ataque nucleófilo mediante un nucleófilo.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento se pretende que incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, cis-trans, conformacionales, y rotacionales) de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros (Z) y (E) de dobles enlaces, y los isómeros conformacionales (Z) y (E) se incluyen en la presente invención, a menos que se represente específicamente solo uno de los isómeros. Como entenderá el experto en la materia, un sustituyente puede rotar libremente alrededor de cualquier enlace con posibilidad de rotación. Por ejemplo, un sustituyente representado como



también representa



Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, cis/trans, conformacionales, y rotacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas en ensayos biológicos. Tales compuestos, especialmente los análogos de deuterio, también pueden ser útiles terapéuticamente.

La expresión "un enlace" y el término "ausente" se usan de forma intercambiable para indicar que un grupo está ausente.

Los compuestos de la invención se definen en el presente documento mediante sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto por su estructura química como por su nombre químico, y la estructura química y el nombre químico están en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en forma libre o, cuando sea apropiado, en forma de sales. Las sales que son farmacéuticamente aceptables son de particular interés dado que son útiles en la administración de los compuestos descritos anteriormente con fines médicos. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables son útiles en procesos de fabricación, con fines de aislamiento y purificación y, en algunos casos, para su uso en la separación de formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención o los compuestos intermedios de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuadas para su uso en seres humanos y animales inferiores sin efectos secundarios indebidos, tales como toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y correlacionan con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en el presente documento incluyen las que derivan de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos.

Cuando el compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo básico, o un bioisómero suficientemente básico, se pueden preparar sales de adición de ácido por 1) reacción del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislamiento de la sal formada de ese modo. En la práctica, las sales de adición de ácido podrían ser una forma más conveniente de uso y el uso de la sal equivale al uso de la forma básica libre.

Algunos ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato; palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Cuando el compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo carboxi o un bioisómero suficientemente ácido, se pueden preparar sales de adición de base por 1) reacción del compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislamiento de la sal formada de ese modo. En la práctica, el uso de la sal de adición de base podría ser más conveniente y el uso de la forma de sal equivale al uso de la forma de ácido libre. Algunas sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio, y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. La presente invención también prevé la cuaternarización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos que se desvelan en el presente documento. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante tal cuaternarización.

Algunas sales de adición básica incluyen sales farmacéuticamente aceptables de metal y amina. Algunas sales de metal adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio, y aluminio. Habitualmente son preferentes las sales de sodio y potasio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior sulfonato y aril sulfonato. Las sales de adición de base inorgánica adecuadas se preparan a partir de bases metálicas que incluyen hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc y similares. Las sales de adición de base de amina adecuadas se preparan a partir de aminas que se usan frecuentemente en química medicinal a causa de su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, dicitohexilamina y similares.

Se pueden emplear otros ácidos y bases, aunque no sean propiamente farmacéuticamente aceptables, en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos que se describen en el presente documento y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables.

Se debería entender que la presente invención incluye mezclas/combinaciones de sales farmacéuticamente aceptables diferentes y también mezclas/combinaciones de compuestos en forma libre y sales farmacéuticamente aceptables.

Además de los compuestos que se describen en el presente documento, los métodos de la invención se pueden emplear para preparar solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos) y clatratos de estos

compuestos.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable con uno de los compuestos descritos en el presente documento. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

10 Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

15 Como se usa en el presente documento, el término "clatrato" significa un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo en la forma de una red cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapada en los mismos.

Además de los compuestos descritos en el presente documento, los métodos que se describen en el presente documento se pueden emplear para preparar derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

20 Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable incluye cualquier éster farmacéuticamente aceptable, sal de un éster, u otro derivado o sal del mismo, de un compuesto descrito en el presente documento que, después de administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito en el presente documento o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo. Los derivados o profármacos particularmente favorables son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos cuando tales compuestos se administran a paciente (por ejemplo, al permitir que un compuesto administrado por vía oral se absorba con mayor facilidad en la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto precursor a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) con respecto a las especies precursoras.

30 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se hidroliza, oxida, o reacciona de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto descrito en el presente documento. Los profármacos pueden volverse activos después de tal reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Algunos ejemplos de profármacos contemplados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de la invención que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos descritos en el presente documento que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂. Por lo general, los profármacos se pueden preparar usando métodos bien conocidos, tales como los que se describen en BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed.).

40 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, tras administración a un paciente con necesidad, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto que por lo demás se describe en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo. Algunos ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres y las sales de tales ésteres.

45 Algunos profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato.

50 Los compuestos descritos anteriormente son útiles como inhibidores de proteína quinasa, tales como inhibidores de Plk (Plk1, Plk2, Plk3, y/o Plk4). De ese modo, estos compuestos pueden inhibir la actividad de tales proteína quinasas en un paciente. Generalmente, la inhibición de tal actividad de proteína quinasa puede tratar o prevenir una afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas inmunológicamente, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, alergias, asma, y enfermedad de Alzheimer.

60 Particularmente, los compuestos descritos anteriormente son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones caracterizados por proliferación celular excesiva o anómala. Tales enfermedades incluyen una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa, y una enfermedad neurodegenerativa. Algunos ejemplos de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas incluyen, sin limitación, cáncer.

65 El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, los siguientes cánceres: mama; ovario; cuello uterino; próstata; testículo, tracto genitourinario; esófago; laringe, glioblastoma; neuroblastoma; estómago; piel, queratoacantoma; pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón; huesos; colon; colorrectal; adenoma; páncreas, adenocarcinoma; tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de vejiga; carcinoma hepático y conductos biliares;

carcinoma renal; trastornos mieloides; trastornos linfoides; Hodgkin, células pilosas; cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua, boca, faringe; intestino delgado; colon-recto, intestino grueso, recto; cerebro y sistema nervioso central; leucemia mieloide crónica (CML), y leucemia. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, los siguientes cánceres: mieloma, linfoma, o un cáncer seleccionado entre gástrico, renal, y/o los siguientes cánceres: cabeza y cuello, orofaríngeo, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), endometrial, hepatocarcinoma, linfoma no Hodgkin, y pulmonar.

El término "cáncer" también incluye, pero no se limita a, los siguientes cánceres: epidermoide; oral: cavidad bucal, labios, lengua, boca, faringe; cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomioma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; pulmón: carcinoma broncogénico.

(células escamosas o epidermoide, microcítico indiferenciado, macrocítico indiferenciado, adenocarcinoma), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, laringe, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado o intestinos delgados (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso o intestinos gruesos (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma), colon, colon-recto, colorrectal; recto, 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, conductos biliares; hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, tumor de células gigantes maligno cordoma, osteocondroma (existosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; 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 la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomioma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma), mama; hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, trastornos mieloproliferativos, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno] células piosas; trastornos linfoides; piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, glándula tiroides: carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de tiroides folicular; carcinoma de tiroides medular, cáncer de tiroides indiferenciado, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B, cáncer de tiroides medular familiar, feocromocitoma, paraganglioma; y glándulas adrenales: neuroblastoma. De ese modo, la expresión "célula cancerosa" que se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

Más particularmente, los compuestos descritos anteriormente son útiles para tratar cáncer, tal como cáncer colorrectal, de tiroides, mama y pulmón; y trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome hipereosinofílico, leucemia mielomonocítica juvenil, y enfermedad sistémica de mastocitos. Algunos ejemplos específicos de enfermedades y afecciones donde los compuestos que se describen en el presente documento y sus composiciones son útiles incluyen trastornos hematopoyéticos, en particular, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia promielocítica aguda (APL), y leucemia linfocítica aguda (ALL). Algunos ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, sin limitación, enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos descritos anteriormente pueden ser particularmente útiles para tratar una afección mediada por proteína quinasa, tal como una enfermedad mediada por Plk. La expresión "afección mediada por proteína quinasa", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que desempeña un papel una proteína quinasa. Tales afecciones incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas inmunológicamente, trastornos óseos, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, alergias, asma, y enfermedad de Alzheimer. La expresión "afección mediada por Plk", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que Plk desempeña un papel. Tales afecciones incluyen, sin limitación, una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa, o una enfermedad neurodegenerativa.

Como se usa en el presente documento, un "paciente" significa un animal, preferentemente un ser humano.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto para tratar o prevenir una enfermedad/afección mediada por proteína quinasa (por ejemplo, una enfermedad/afección mediada por Plk) es una cantidad eficaz con el fin de tratar dicha enfermedad/afección. Los compuestos descritos anteriormente se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de dicha enfermedad. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en una dosificación entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día.

También se debería entender que la dosificación y el régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y el juicio del médico responsable del tratamiento y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad del compuesto también dependerá del compuesto particular en la composición.

Dependiendo de las afecciones mediadas por proteína quinasa particulares que se van a tratar o prevenir, se pueden administrar fármacos adicionales, que se administran normalmente para tratar o prevenir esa afección, en combinación con los inhibidores de proteasa descritos en el presente documento. Por ejemplo, se pueden combinar agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los inhibidores de proteína quinasa de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas.

Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple, del compuesto o composición que contiene el inhibidor de proteína quinasa. Alternativamente, los agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados junto con el inhibidor de proteína quinasa en una composición individual.

Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero no se limitan a, Gleevec™, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones, y derivados de platino. Otros ejemplos de agentes con los que se pueden combinar los inhibidores de la presente invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Exelon®; tratamientos para enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo, y amantadina; agentes para tratar esclerosis múltiple (EM) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone®, y mitoxantrona; tratamientos para asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para tratar esquizofrenia tales como Zyprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales iónicos, riluzol, y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio, y estatinas; agentes para tratar enfermedad hepática tales como corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos, y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

Como inhibidores de proteína quinasas, los compuestos descritos anteriormente también son útiles en muestras biológicas. Por ejemplo, los compuestos son útiles en la inhibición de la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra *in vitro* o *ex vivo*, que incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido a partir de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen o lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica es útil para diversos fines que conocen los expertos en la materia. Algunos ejemplos de tales fines incluyen, pero no se limitan a, transfusión sanguínea, trasplante de órganos, y almacenamiento de especies biológicas.

Los compuestos descritos anteriormente también son útiles en el estudio de proteína quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las rutas de transducción de señal intracelular mediadas por tales proteína quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteína quinasa. Algunos ejemplos de tales usos incluyen, pero no se limitan a, ensayos biológicos tales como ensayos enzimáticos y ensayos basados en células.

La actividad de los compuestos como inhibidores de proteína quinasa se puede evaluar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de quinasa o la actividad de ATPasa de la quinasa activada. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína quinasa y se puede medir mediante radiomarcado del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor/quinasa y determinación de la cantidad de enlace radiomarcado, o realizando un experimento competitivo donde se incuban nuevos inhibidores con la quinasa unida a radioligandos conocidos. Los ensayos de inhibición de

proteína quinasa se conocen en la técnica. Por ejemplo, se exponen condiciones detalladas para Plk1, Plk2, Plk3, y Plk4 en los documentos de Patente US 2008/0167289 y US 2009/0062292.

5 En el tratamiento o la prevención de una o más afecciones/enfermedades descritas anteriormente, los compuestos descritos anteriormente se pueden formular en formulaciones farmacéuticamente aceptables que comprenden opcionalmente además un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden un compuesto descrito anteriormente en una cantidad eficaz, y además comprenden un vehículo, adyuvante, o excipiente farmacéuticamente aceptable, que incluye cualesquiera o la totalidad de disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes de espesamiento o emulgentes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, y similares, que son apropiados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o que interactúe de otro modo de una forma perjudicial para cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de la presente invención. Como se usa en el presente documento, la expresión "efectos secundarios" incluye efectos indeseados y adversos de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico terapéutico). Los efectos secundarios son siempre indeseados, pero los efectos indeseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso de una terapia (por ejemplo, agente profiláctico o terapéutico) podría ser perjudicial o incómodo o arriesgado.

25 Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhiban excesivamente la actividad biológica de los compuestos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deberían ser biocompatibles, por ejemplo, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénicos o desprovistos de otras reacciones o efectos secundarios indeseados después de la administración un sujeto. Se pueden emplear técnicas de formulación farmacéutica convencionales.

30 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero (tales como albúmina de suero humano), sustancias tampón (tales como twin 80, fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato potásico), mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, o sales de cinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, copolímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y cera de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de girasol; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de haba de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el juicio del formulador.

50 Los compuestos descritos anteriormente, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas, o gotas), bucal, en forma de una pulverización oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. El término "parenteral", como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Específicamente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

60 Para la administración oral, se puede usar cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos usados habitualmente incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se pueden añadir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula. Algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulgentes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

65 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los

compuestos activos (los compuestos descritos anteriormente), las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de disolución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y las mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cáscaras tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser una composición que libere el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retrasada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cáscaras tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas a los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos u otros adyuvantes para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser una composición que libere el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retrasada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear, se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean de forma convencional aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o por incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Las formas inyectables estériles pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear, se encuentran agua, solución de

Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean de forma convencional aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. También se pueden usar con fines de formulación otros tensioactivos usados habitualmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulgentes o potenciadores de biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas, u otras formas de dosificación, farmacéuticamente aceptables.

Con el fin de prolongar el efecto de los compuestos activos administrados, a menudo es deseable ralentizar la absorción de compuesto de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una baja solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral se consigue por disolución o suspensión del compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectable se realizan por formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del compuesto con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de compuesto liberado. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son específicamente supositorios que se pueden preparar por mezcla del compuesto activo con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se funden en la cavidad rectal o vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que se pueda requerir. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, gotas para oídos, y gotas oculares están dentro del alcance de la presente invención. Además, también se pueden usar parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar por disolución o dispensación del compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo de compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Alternativamente, los compuestos descritos anteriormente y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar mediante aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes solubilizantes o de dispersión convencionales.

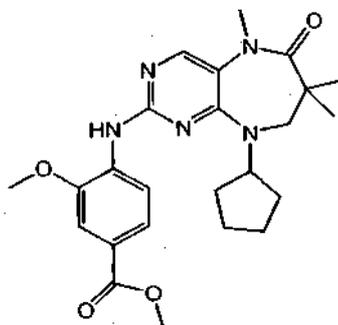
Los compuestos descritos anteriormente y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular en forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria para sujetos que experimentan un tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente junto con un vehículo farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una dosis diaria individual o una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente de 1 a 4 o más veces por día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma de dosificación unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis. La cantidad del compuesto activo en una forma de dosificación unitaria variará dependiendo, por ejemplo, del hospedador tratado, y de la vía particular de administración, por ejemplo, de 0,01 mg/kg de peso corporal/día a 100 mg/kg de peso corporal/día.

Ejemplificación

Ejemplo

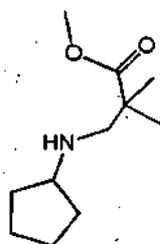
1:

5 4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo



Método A: clorhidrato de 3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetilpropanoato de metilo

10



15

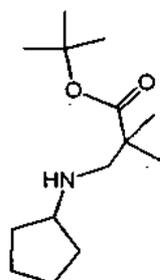
Se agitaron 1,3,5-triciclopentil-1,3,5-triazina (112,9 g, 387,3 mmol) y (1-metoxi-2-metil-prop-1-enoxi)-trimetil-silano (202,6 g, 1,162 mol) en DCM (1 l) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de ácido trifluorometanosulfónico (4 ml, 45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se retiraron para dejar un aceite móvil de color rojizo que se filtro a través de un lecho de sílice (800 ml de sílice) eluyendo con 0-5 % de MeOH:EtOAc.

20

Este aceite móvil de color rojo se disolvió en éter (500 ml) enfriado a 0 °C, seguido de la adición lenta de HCl en éter y se agitó durante 2 horas. Se añadió éter de petróleo (500 ml) y se aisló por filtración un sólido de color rosa (160,62 g). Las aguas madre se concentraron y se repitió la adición de HCl en éter y se aisló un sólido de color rosa como anteriormente. Los sólidos se combinaron para dar clorhidrato de 3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetilpropanoato de metilo en forma de un sólido de color ligeramente rosa (255,35 g, 92 %). RMN CDCl₃ 1,45 (6H, s), 1,6-1,67 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 3,08 (2H, s), 3,50-3,57 (1H, m), 3,77 (3H, s).

25

Método B: 3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo



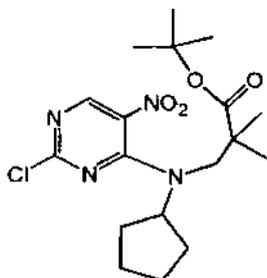
30

Se disolvió clorhidrato de 3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetil-propanoato de metilo (3 g, 12,73 mmol) en DCM y se lavó con solución acuosa de bicarbonato, y a continuación solución salina saturada y se concentró hasta un aceite. Este aceite se disolvió en THF (10 ml) y se añadió a una solución 1 M de butóxido potásico (12,73 ml de 1 M, 12,73 mmol) en THF a 0 °C. La mezcla de reacción se convirtió en una pasta espesa y se diluyó con THF (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una cantidad adicional de 2 ml de butóxido 1 M y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró hasta una pasta, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 2), solución salina saturada y se concentró para dar 3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo en forma de un aceite (2,6 g, 85 %). RMN CDCl₃ 1,18-1,2 (6H, m), 1,27-1,35 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,50-1,58 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m),

35

2,62 (2H, s), 3,02-3,08 (1H, m) ; EM (ES+) 242,1.

Método C: 3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)(ciclopentil)amino)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo



5

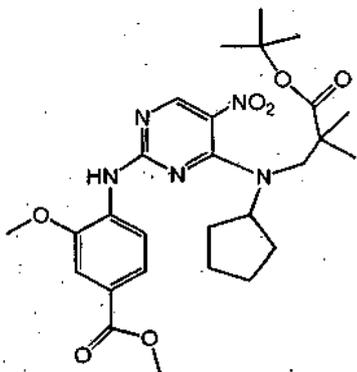
Se suspendió 3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetil-propanoato de terc-butilo (21,44 g, 76,39 mmol) en éter de petróleo (296,4 ml) : DCM (118,6 ml) y se añadió bicarbonato sódico (25,67 g, 305,6 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (14,82 g, 76,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró para retirar las sustancias inorgánicas, se concentró para dar un aceite viscoso de color amarillo y se purificó por cromatografía en columna (800 ml de sílice) eluyendo con 5 % de acetato de etilo:éter de petróleo. El aceite obtenido de ese modo se disolvió en éter y se trituró con éter de petróleo para dar 3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)(ciclopentil)amino)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo en forma de un sólido cristalino de color amarillo (24,4 g, 80 %). RMN CDCl₃ 1,18 (6H, s), 1,46 (9H, s), 1,52-1,58 (2H, m), 1,63-1,70 (2H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,62 (2H, s), 3,58-3,65 (1H, m), 3,92 (2H, s), 8,9 (1H, s); EM (ES+) 399,1.

15

Método D:

4-(4-((3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)(ciclopentil)amino)-5-nitropiridin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo

20



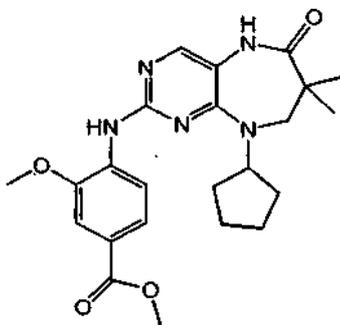
25

30

Se trataron 3-[(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-ciclopentil-amino]-2,2-dimetil-propanoato de terc-butilo (1,5 g, 3,760 mmol), 4-amino-3-metoxi-benzoato de metilo (817,5 mg, 4,512 mmol) y DIPEA (728,9 mg, 982,3 µl, 5,640 mmol) en 4-metilpentan-2-ol en un microondas a 140 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y la purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un 5 % acetato de etilo/éter de petróleo para retirar las impurezas seguido de un 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo para eluir el producto, proporcionó 4-(4-((3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)(ciclopentil)amino)-5-nitropiridin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo (1,25 g, 61 %). RMN CDCl₃ 1,18 (6H, s), 1,46 (9H, s), 1,52-1,58 (2H, m), 1,63-1,70 (2H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,85-4,0 (8H, m), 7,55 (1H, s), 7,72-7,75 (1H, m), 8,12 (1H, s a), 8,5 (1H, d), 8,97 (1H, s); EM (ES+) 544,1 (ES-) 542,1.

Método E:

4-(9-ciclopentil-7,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo

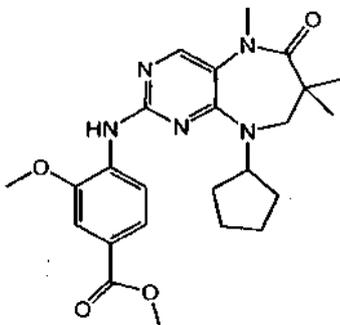


5

Se trató 4-(4-((3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)(ciclopentil)amino)-5-nitropiridin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo (1,2 g, 2,207 mmol) en DCM (15 ml) con adición gota a gota de TFA (5,033 g, 3,401 ml, 44,14 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 horas y se concentró hasta un aceite, se redisolvió en DCM y se concentró. Este proceso se repitió hasta que se obtuvo un sólido de color amarillo. Este sólido se suspendió en ácido acético (20 ml) y se añadió Fe (184,8 mg, 3,310 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora, se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un 2 % de metanol/DCM para retirar las impurezas seguido de un 15 % de metanol/DCM, proporcionó 4-(9-ciclopentil-7,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (650 mg, 67 %). RMN CDCl₃ 1,32 (6H, s), 1,52-1,62 (2H; m), 1,72-1,85 (4H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,98 (3H, s), 5,32-5,4 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, s a), 7,55 (NH, s), 7,72-7,77 (3H, m), 8,53 (1H, d); EM (ES+) 440,1.

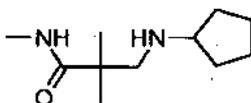
Método F:

4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo



Se mezclaron 4-(9-ciclopentil-7,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo y carbonato de dicesio (118,6 mg, 0,3640 mmol) en DMF. A continuación se añadió MeI (103,3 mg, 45,31 µl, 0,7280 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de un lecho pequeño de Celite, se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró hasta un sólido de color amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un 1 % de metanol/DCM, proporcionó 4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (47 mg, 56 %). RMN CDCl₃ 1,25 (6H, s), 1,53-1,58 (2H, m), 1,69-1,83 (4H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,4 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,98 (3H, s), 5,27-5,34 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, s a), 7,55 (1H, s), 7,72-7,77 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,56 (1H, d); EM (ES+) 454,1 (ES-) 452,1.

35

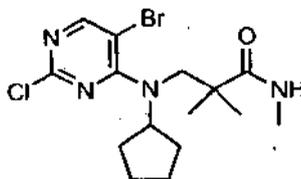
Método G: 3-(ciclopentilamino)-N,2,2,2-trimetilpropanamida

Se disolvió clorhidrato de 3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetil-propanoato de metilo (3 g, 12,73 mmol) en metanamina, al 33 % en peso en EtOH (15 ml) y se calentó a 90 °C en un tubo de cierre hermético durante una noche. Se dejó que la

40

reacción se enfriara a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (0-5 % de MeOH/EtOAc + 1 % de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro (1,18 g, 47 %); RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO) δ 1,02 (s, 6H), 1,22 - 1,33 (m, 2H), 1,39 - 1,51 (m, 2H), 1,53 - 1,72 (m, 2H), 2,48 (s, 4H), 2,56 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,89 - 2,96 (m, 1H) y 8,07 (s a, 1H); EM ES(+) 199,1, ES (-) no observado.

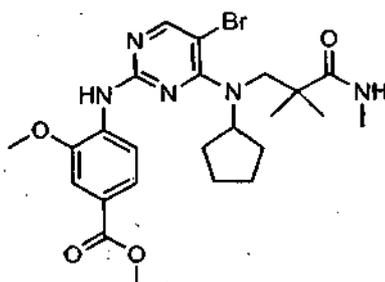
Método H: 3-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-ciclopentil-amino]-N,2,2-trimetil-propanamida



Se disolvieron 3-(ciclopentilamino)-N,2,2-trimetil-propanamida (665 mg, 3,353 mmol) y 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (666 mg, 3,73,7 μl, 2,921 mmol) en EtOH (10 ml) y se añadió DIPEA (511,4 mg, 691,9 μl, 3,957 mmol). Se permitió que la reacción se agitara a temperatura de reflujo durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (0-100 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto del subtítulo en forma de un aceite de color pardo (266 mg, 23 %); RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO) δ 1,03 (s, 6H), 1,54-1,83 (m, 8H), 2,57 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,23 (quin, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,63 (s, 1H); EM ES(+) 391,0, ES (-) 389,0.

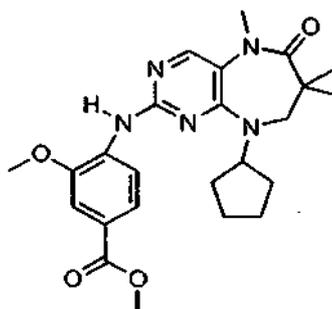
Método I:

4-(5-bromo-4-(ciclopentil(2,2-dimetil-3-(metilamino)-3-oxopropil)amino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo



Se disolvieron 3-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-ciclopentil-amino]-N,2,2-trimetil-propanamida (266 mg, 0,6825 mmol) y 4-amino-3-metoxi-benzoato de metilo (185,5 mg, 1,024 mmol) en EtOH (2 ml) y agua (8 ml) y se trataron con HCl (134,5 μl de 37 % p/v, 1,365 mmol). Se calentaron a 90 °C durante una noche. Se enfriaron a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 100 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color beige (84 mg, 23 %); RMN (400,0 MHz, DMSO) δ 0,97 (s, 6H), 1,44 - 1,69 (m, 8H), 2,45 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,58 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,11 (quin, 1H), 7,32 - 7,34 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (s, 1H) y 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H); EM ES(+) 536,0; ES (-) 534,1.

Método J: 4-[(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-8H-pirido[4,5-b][1,4]diazepin-2-il)amino]-3-metoxi-benzoato de metilo



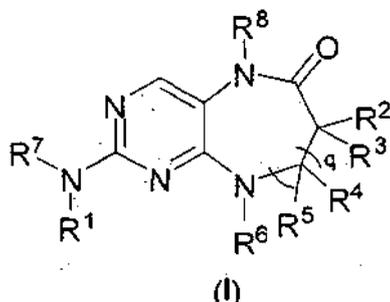
Se disolvieron 4-(5-bromo-4-(ciclopentil(2,2-dimetil-3-(metilamino)-3-oxopropil)amino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoato de metilo (84 mg, 0,1572 mmol) y Cs₂CO₃ (74,25 mg, 0,2279 mmol) en dioxano (2 ml) y se añadieron Pd₂(dba)₃ (4,319 mg, 0,004716 mmol) y Xantphos (7,279 mg, 0,01258 mmol). Se calentaron a 100 °C durante una

noche. Se repusieron el Xantphos y el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y la reacción se calentó en condiciones de microondas (120 °C durante 30 minutos). El disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 100 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (42 mg, 59 %); RMN ^1H (400,0 MHz, DMSO) δ 1,25 (s, 6H), 1,72 - 1,82 (m, 4H), 1,85 - 1,95 (m, 2H), 1,98 - 2,04 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 5,34 (quin, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,17 (s, 1H) y 8,64 (d, 1H); EM ES(+) 454,1, ES (-) 452,1.

Como se usa en el presente documento, todas las abreviaturas, símbolos y convenciones son consistentes con las usadas en la literatura científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2^a Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

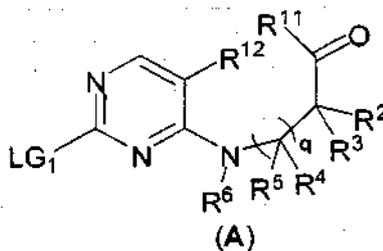


en la que:

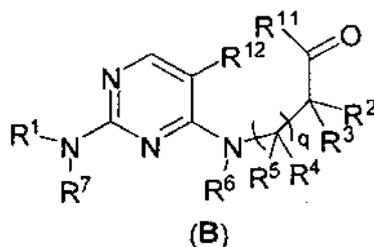
- 10 R¹ es -H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos alifático, cicloalifático, arilo, heteroarilo y heterociclilo representados por R¹ está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J¹;
- 15 cada R², R³, R⁴, y R⁵ es independientemente -H, halógeno, ciano, alifático C₁₋₆, o cicloalifático C₃₋₁₀, en donde cada uno de dichos grupos alifático y cicloalifático representados por R², R³, R⁴, y R⁵, respectivamente, está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J², J³, J⁴, y J⁵, respectivamente;
- 20 opcionalmente, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;
- opcionalmente, R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;
- 25 opcionalmente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;
- R⁶ es -H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos alifático, cicloalifático, arilo, heteroarilo y heterociclilo representados por R⁶ está opcionalmente, e independientemente sustituido con uno o más casos de J⁶;
- 30 R⁷ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A, o cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; u, opcionalmente R⁷, junto con R¹ y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; y
- R⁸ es -H o R⁹;
- R⁹ es alifático C₁₋₆ o cicloalifático C₃₋₈, en donde dicho grupo alifático está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A, y en donde dicho grupo cicloalifático está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;
- 35 cada J¹ es independientemente T o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T;
- cada uno de J², J³, J⁴, J⁵, y J⁶ es independientemente M, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de M;
- cada T es independientemente halógeno, oxo, -NO₂, -CN, Q¹, -Z¹-H, o -Z²-Q²;
- 35 cada Z¹ es independientemente una unidad que consiste en uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, y -SO₂N(R)-;
- cada Z² es independientemente una unidad que consiste en uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S(O)-, y -S(O)₂-;
- 40 cada Q¹ es independientemente cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde cada Q¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^Q;
- cada Q² es independientemente alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros o Q¹-Q¹, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^Q; o cada Q² junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma opcionalmente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; y
- 45 cada J^Q es independientemente M o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de M;
- cada M es independientemente halógeno, oxo, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -CONR'₂, -OCOR', -OCON(R')₂, -NRCOR', -NRCO₂R', -NRCON(R')₂, -S(O)R'', -SO₂R'', -SO₂N(R')₂, -NRSO₂R'', -NRSO₂N(R')₂, cicloalifático C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos cicloalifático, heterociclilo, arilo y heteroarilo representados por M está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^B;
- 50 cada R es independientemente -H o alifático C₁₋₆, o cada R, junto con Q² y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma opcionalmente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;
- 55 cada R' es independientemente -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A; o dos grupos R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros

que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B ;
 cada R'' es independientemente alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A ;
 cada J^A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂,
 -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -OCO(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}),
 -O(alquilo C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-7} y ciclo(haloalquilo) C_{3-7} ;
 cada J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂,
 -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -OCO(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}),
 -O(alquilo C_{1-4}) y alifático C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A ; y
 q es 0 o 1;
 que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A):



con HNR^1R^7 en condiciones adecuadas para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (B):



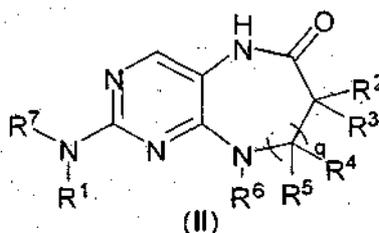
en la que:

R^{11} es NHR^{13} , y R^{12} es halógeno; o R^{11} es $-OR^{14}$ y R^{12} es $-NO_2$; y
 R^{13} es -H o R^9 ;
 R^{14} es alquilo C_{1-6} ; y
 LG_1 es un grupo saliente adecuado; y

b)

i) cuando R^{12} es $-NO_2$ y R^{11} es $-OR^{14}$:

1) ciclar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (B) en condiciones de ciclación adecuadas para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (II):



y
 2) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (II) con R^9-LG_2 , en donde LG_2 es un grupo saliente adecuado, para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), en la que R^8 es distinto de -H; o

ii) cuando R¹² es halógeno, y R¹¹ es -NHR¹³:

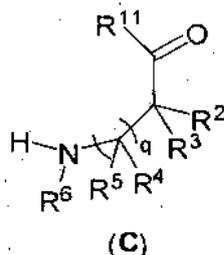
- 1) ciclar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (B) en condiciones de ciclación adecuadas para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I); y
- 2) opcionalmente, cuando R¹³ es -H, hacer reaccionar el compuesto producido en la etapa b), ii), 1) con R⁹-LG₂, en donde LG₂ es un grupo saliente adecuado, para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), en la que R⁸ es distinto de -H.

2. El método de la reivindicación 1, en el que R¹ es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

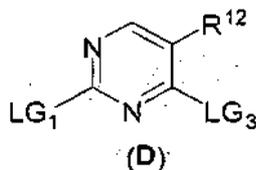
3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, R³ y R⁴, y R⁴ y R⁵, respectivamente, junto con el átomo al que están unidos, forman independientemente un anillo cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además la etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (C):



con un compuesto representado por la Fórmula Estructural (D):



para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), en la que LG₃ es un grupo saliente adecuado.

6. El método de la reivindicación 5, en el que cada uno de LG₁ y LG₂ es independientemente halógeno.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R¹² es -NO₂ y R¹¹ es -OR¹⁴.

8. El método de la reivindicación 7, en el que R³⁴ es alquilo C₁₋₆.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R¹² es halógeno y R¹¹ es -NHR¹³.

10. El método de la reivindicación 9, en el que R¹² es -Br o -I y R¹³ es alquilo C₁₋₆.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que:

cada Z¹ es independientemente -N(R)-, -O-, -S-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -SO₂N(R)- o -N(R)SO₂N(R)-; y

cada Z² es independientemente -N(R)-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -S(O)₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂- o -N(R)SO₂N(R)-.

12. El método de la reivindicación 11, en el que R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con Q¹ y además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y -O(alquilo C₁₋₄).

13. El método de la reivindicación 11, en el que R¹ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en donde cada T es halógeno, ciano, Q¹, -N(R)H, -OH, -SH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H; -N(R)C(O)N(R)H, -SO₂N(R)H, -N(R)SO₂N(R)H, -S(O)₂Q², -N(R)Q², -OQ², SQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², -OC(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q²; -N(R)C(O)N(R)Q², -SO₂N(R)Q², -N(R)SO₂Q² o -N(R)SO₂N(R)Q².

14. El método de las reivindicaciones 12 o 13, en el que R¹ es -H, o alquilo C₁₋₆.

15. El método de la reivindicación 14, en el que R⁶ es -H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

16. El método de la reivindicación 15, en el que R⁸ es -H o alquilo C₁₋₆.

17. El método de la reivindicación 16, en el que cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; u opcionalmente R² y R³, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

18. El método de la reivindicación 17, en el que:

i) R² es -H o alquilo C₁₋₃; R³ es alquilo C₁₋₃; R⁴ es -H o alquilo C₁₋₃; y R⁵ es -H o alquilo C₁₋₃; o

ii) R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₇; R⁴ es -H o alquilo C₁₋₃; y R⁵ es -H o alquilo C₁₋₃.

19. El método de la reivindicación 18, en el que R⁴ y R⁵ son ambos -H.

20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13-19, en el que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; y en donde cada T es halógeno, ciano, -N(R)H, -OH, -CO₂H, -C(O)N(R)H, -OC(O)N(R)H, -N(R)Q², -OQ², -CO₂Q², -OC(O)Q², -C(O)N(R)Q², -N(R)C(O)Q², -N(R)CO₂Q², C(O)N(R)Q², -C(O)N(R)CO₂Q² o -N(R)C(O)N(R)Q².

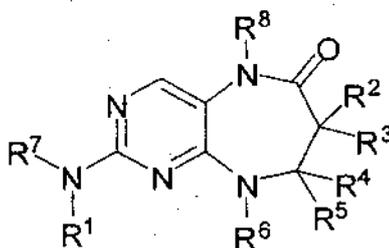
21. El método de la reivindicación 20, en el que R⁷ es -H.

22. El método de la reivindicación 21, en el que R⁶ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

24. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que q es 1.

25. El método de la reivindicación 1 para preparar un compuesto de Fórmula Estructural (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es -H, alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos alifático, cicloalifático, arilo, heteroarilo y heterociclilo representados por R¹ está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J¹;

cada R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, halógeno, ciano, alifático C₁₋₆ o cicloalifático C₃₋₁₀, en donde cada uno de dichos grupos alifático y cicloalifático representados por R², R³, R⁴ y R⁵, respectivamente, está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J², J³, J⁴ y J⁵, respectivamente; opcionalmente, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

opcionalmente, R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

opcionalmente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático C₃₋₇ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

R⁶ es -H; alifático C₁₋₆, o cicloalifático C₃₋₁₀, en donde cada uno de dichos grupos alifático y cicloalifático representados por R⁶ está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^B;

R⁷ es -H, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A, o cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; u, opcionalmente R⁷, junto con R¹ y el átomo de nitrógeno al que está unido,

forma un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; y R⁸ es -H o R⁹;

R⁹ es alifático C₁₋₆, o cicloalifático C₃₋₈, en donde dicho grupo alifático está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A, y en donde dicho grupo cicloalifático está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

cada J¹ es independientemente T o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de T;

cada uno de J², J³, J⁴, J⁵ y J⁶ es independientemente M, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de M;

cada T es independientemente halógeno, oxo, -NO₂, -CN, Q¹, -Z¹-H, o -Z²-Q²;

cada Z¹ es independientemente una unidad que consiste en uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)- y -SO₂N(R)-;

cada Z² es independientemente una unidad que consiste en uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S(O)-, y -S(O)₂-;

cada Q¹ es independientemente cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde cada Q¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^Q;

cada Q² es independientemente alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros o Q¹-Q¹, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^Q; o cada Q², junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma opcionalmente

un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; y cada J^Q es independientemente M o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de M;

cada M es independientemente halógeno, oxo, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -CONR'₂, -OCOR'', -OCON(R')₂, -NRCOR', -NRCO₂R', -NRCON(R')₂, -S(O)R'', -SO₂R'', -SO₂N(R')₂, -NRSO₂R'', -NRSO₂N(R')₂, cicloalifático C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos cicloalifático, heterociclilo, arilo y heteroarilo representados por M está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^B;

cada R es independientemente -H o alifático C₁₋₆, o cada R, junto con Q² y el átomo de nitrógeno al que está unido, forma opcionalmente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

cada R' es independientemente -H o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A; o dos grupos R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

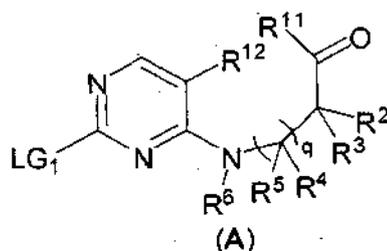
cada R'' es independientemente alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A; y

cada J^A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇ y ciclo(haloalquilo) C₃₋₇;

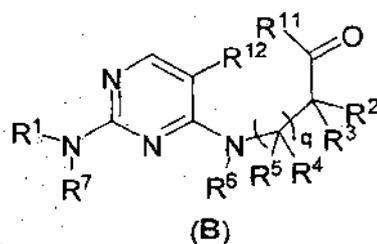
cada J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄) y alifático C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A;

que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A):



con HNR¹R⁷ en condiciones adecuadas para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (B):



en la que:

q es 1;

R¹¹ es -NHR¹³ y R¹² es halógeno; o R¹¹ es -OR¹⁴ y R¹² es -NO₂; y

R¹³ es H o R⁹;

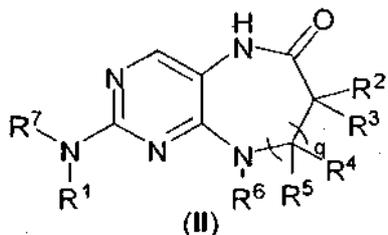
R¹⁴ es alquilo C₁₋₆; y

LG₁ es un grupo saliente adecuado; y

b)

i) cuando R¹² es -NO₂ y R¹¹ es -OR¹⁴:

1) ciclar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (B) en condiciones de ciclación adecuadas para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (II):



y

2) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (II) con R⁹-LG₂, en donde LG₂ es un grupo saliente adecuado, para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) en la que R⁸ es R⁹; o

ii) cuando R¹² es halógeno y R¹¹ es -NHR¹³:

1) ciclar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (B) en condiciones de ciclación adecuadas para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I); y

2) opcionalmente, cuando R¹³ es -H, hacer reaccionar el compuesto producido en la etapa b), ii), 1) con R⁹-LG₂, en donde LG₂ es un grupo saliente adecuado, para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) en la que R₈ es R⁹.

26. El método de la reivindicación 25, en el que:

R¹ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; cada Z¹ es independientemente -N(R)-, -O-, -S-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -SO₂N(R)- o -N(R)SO₂N(R)-;

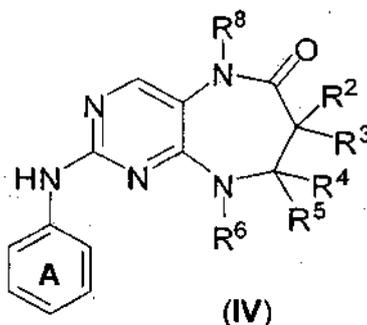
cada Z² es independientemente -N(R)-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)CO₂-, -N(R)C(O)N(R)-, -C(O)N(R)CO₂-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂- o -N(R)SO₂N(R)-;

cada Q¹ es independientemente cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; cada uno de R² y R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -H, halógeno, ciano o alifático C₁₋₆, u opcionalmente R² y R³, R³ y R⁴, y R⁴ y R⁵, respectivamente, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman independientemente un anillo de cicloalquilo C₃₋₇, en donde cada uno de dichos anillos alifático y de cicloalquilo está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y -O(alquilo C₁₋₄);

R⁶ es -H, alifático C₁₋₆ o cicloalifático C₃₋₇, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H,

$-\text{CO}_2(\text{alquilo C}_{1-4})$ y $-\text{O}(\text{alquilo C}_{1-4})$; y cada uno de R^7 y R^8 es independientemente $-\text{H}$ o alquilo C_{1-6} .

27. El método de la reivindicación 26, en el que el compuesto producido por el método está representado por la Fórmula Estructural (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 el anillo de fenilo **A** está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en T y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más casos de T; cada T es halógeno, ciano, Q^1 , $-\text{N}(\text{R})\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{H}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{H}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})\text{H}$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Q}^2$, $-\text{N}(\text{R})\text{Q}^2$, $-\text{OQ}^2$, $-\text{CO}_2\text{Q}^2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{Q}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{Q}^2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$, $-\text{N}(\text{R})\text{CO}_2\text{Q}^2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{Q}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{CO}_2\text{Q}^2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{Q}^2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})\text{Q}^2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{Q}^2$ o $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})\text{Q}^2$;
- 15 Q^1 es cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$, $-\text{OCO}(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{CO}(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{O}(\text{alquilo C}_{1-4})$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} ; cianoalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxialquilo C_{2-4} ;
- 20 cada Q^2 es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, o cada Q^2 , junto con R, forma opcional e independientemente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; en donde dicho alquilo C_{1-6} representado por Q^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
- 25 consiste en halógeno, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$, $-\text{OCO}(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{CO}(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo C}_{1-4})$ y $-\text{O}(\text{alquilo C}_{1-4})$; y en donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo representados por Q^2 está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo,
- 30 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$, $-\text{OCO}(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{CO}(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{O}(\text{alquilo C}_{1-4})$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} ; cianoalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxialquilo C_{2-4} ;
- 35 cada uno de R^2 y R^3 es independientemente $-\text{H}$, halógeno, o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; u opcionalmente R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; y
- R^6 es $-\text{H}$ opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

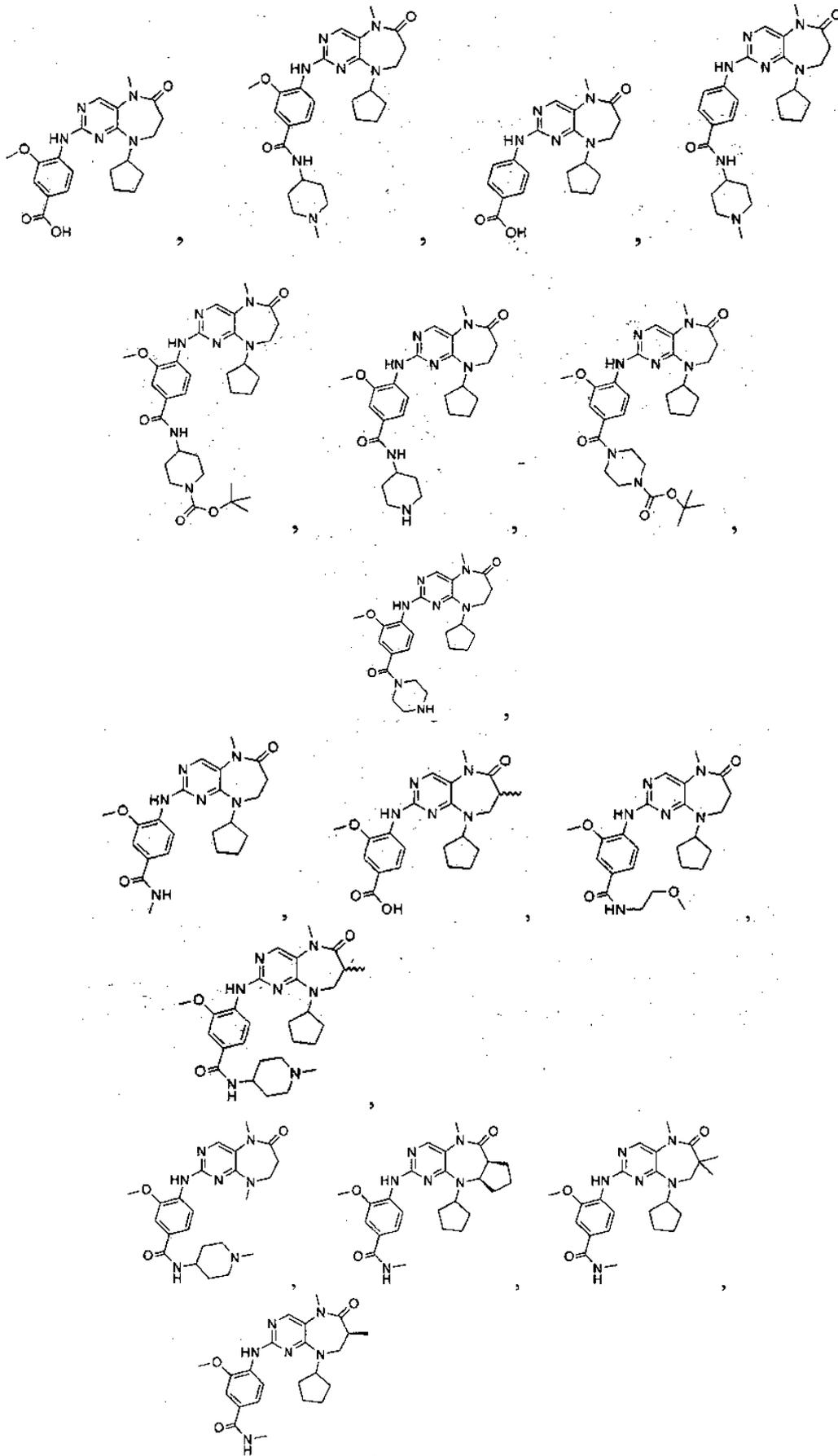
28. El método de la reivindicación 27, en el que R^6 es cicloalquilo C_{5-6} .

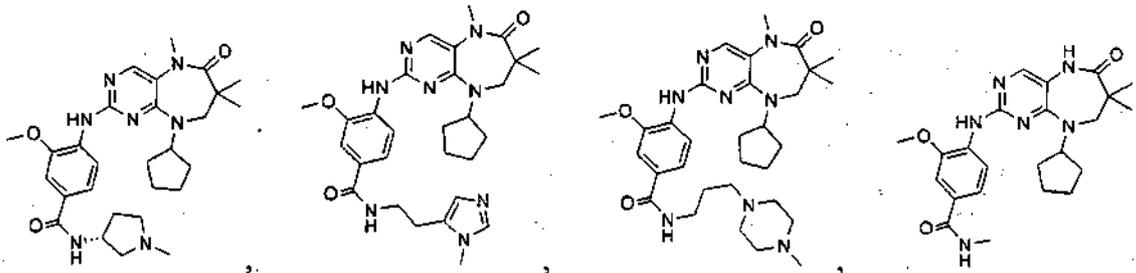
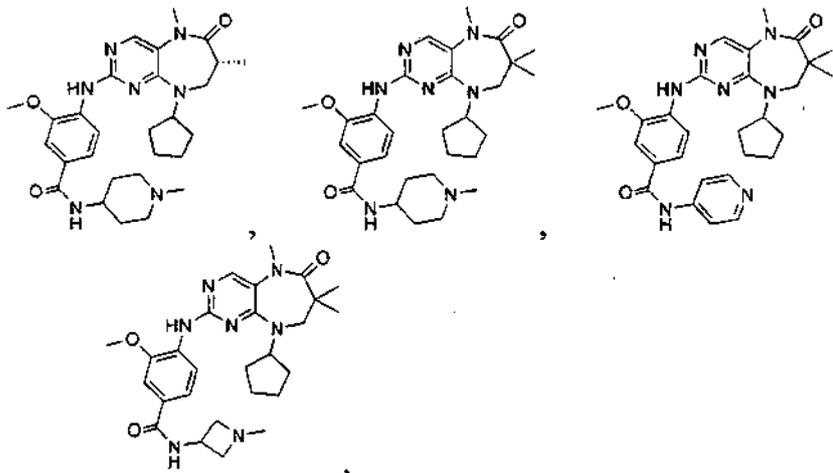
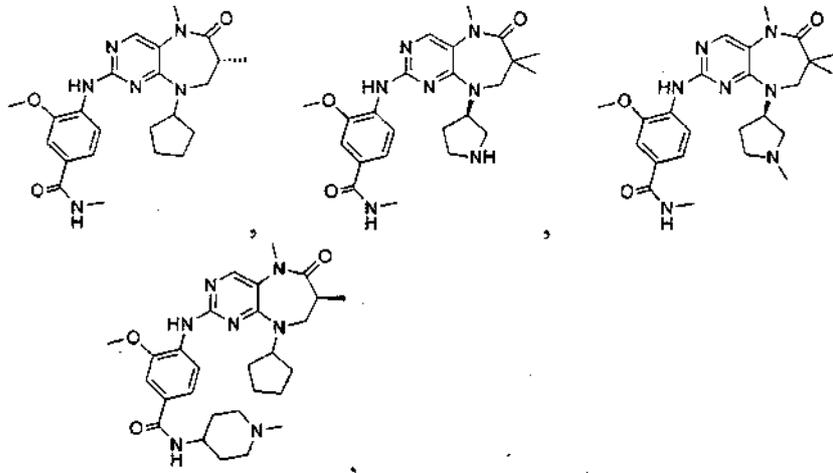
29. El método de la reivindicación 28, en el que:

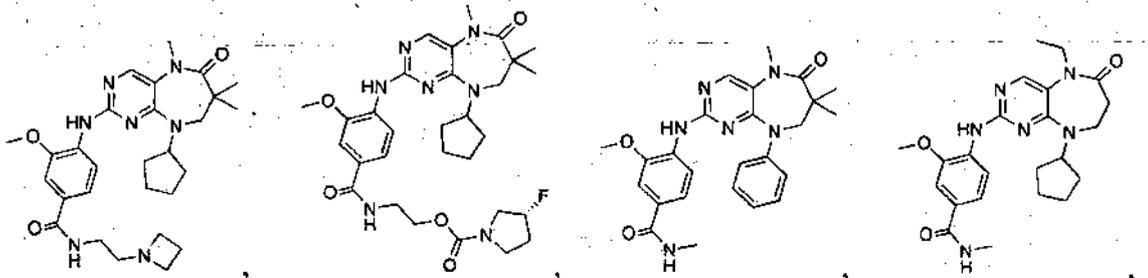
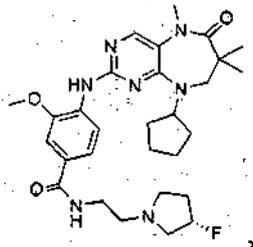
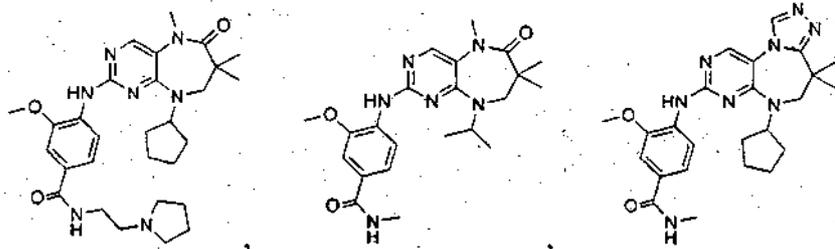
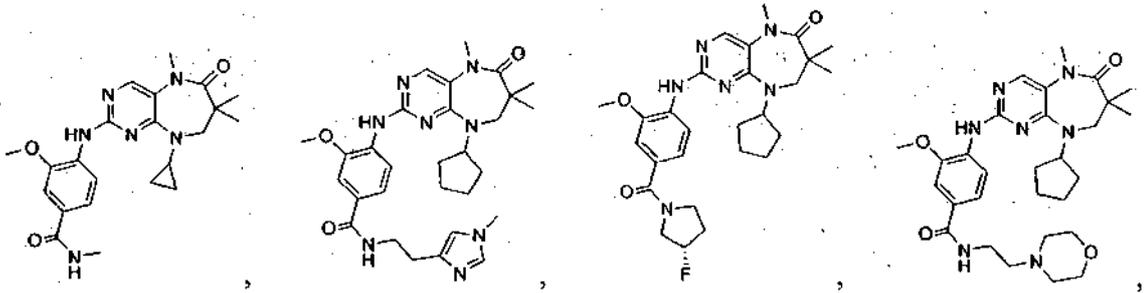
- i) R^2 es $-\text{H}$ o alquilo C_{1-3} ; y R^3 es alquilo C_{1-3} ; o
ii) R^2 y R^3 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-6} .

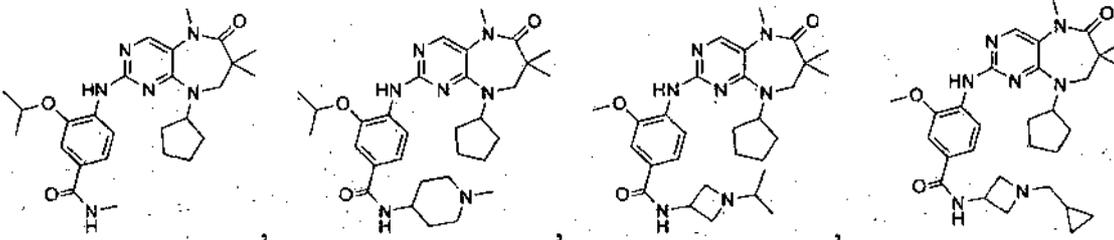
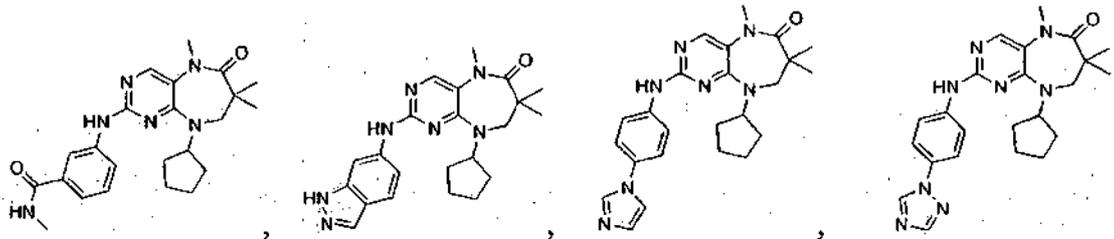
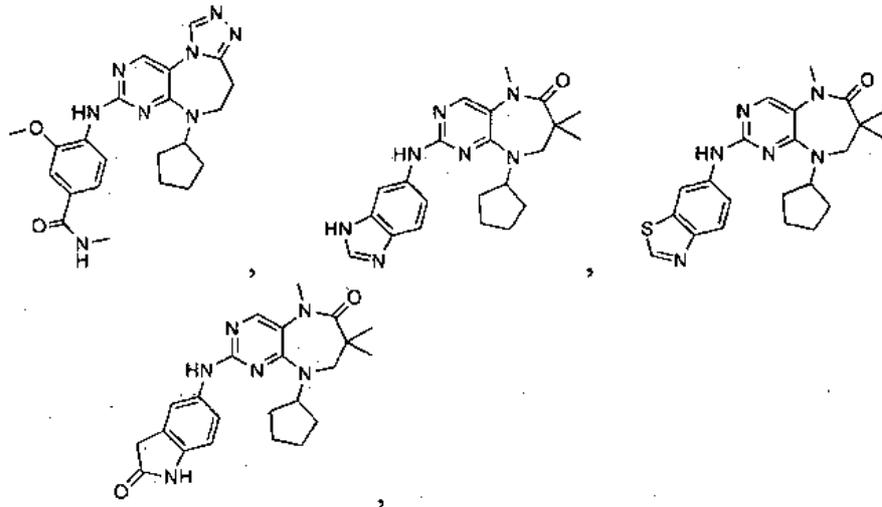
30. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, en el que el anillo de fenilo **A** está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{Q}^2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{Q}^2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{Q}^2$, $-\text{N}(\text{R})\text{CO}_2\text{Q}^2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{Q}^2$ y $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{Q}^2$; y además opcionalmente sustituido con uno o uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$, $-\text{O}(\text{alquilo C}_{1-4})$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} ; cianoalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxialquilo C_{2-4} .

31. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) está representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

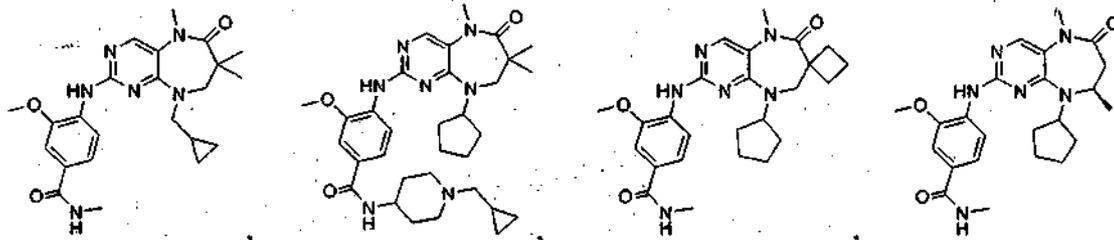
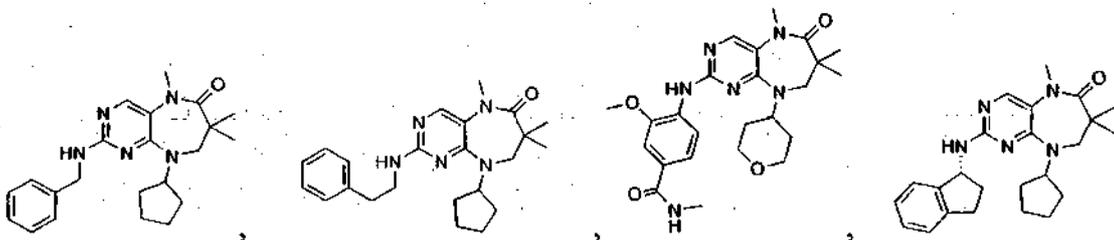


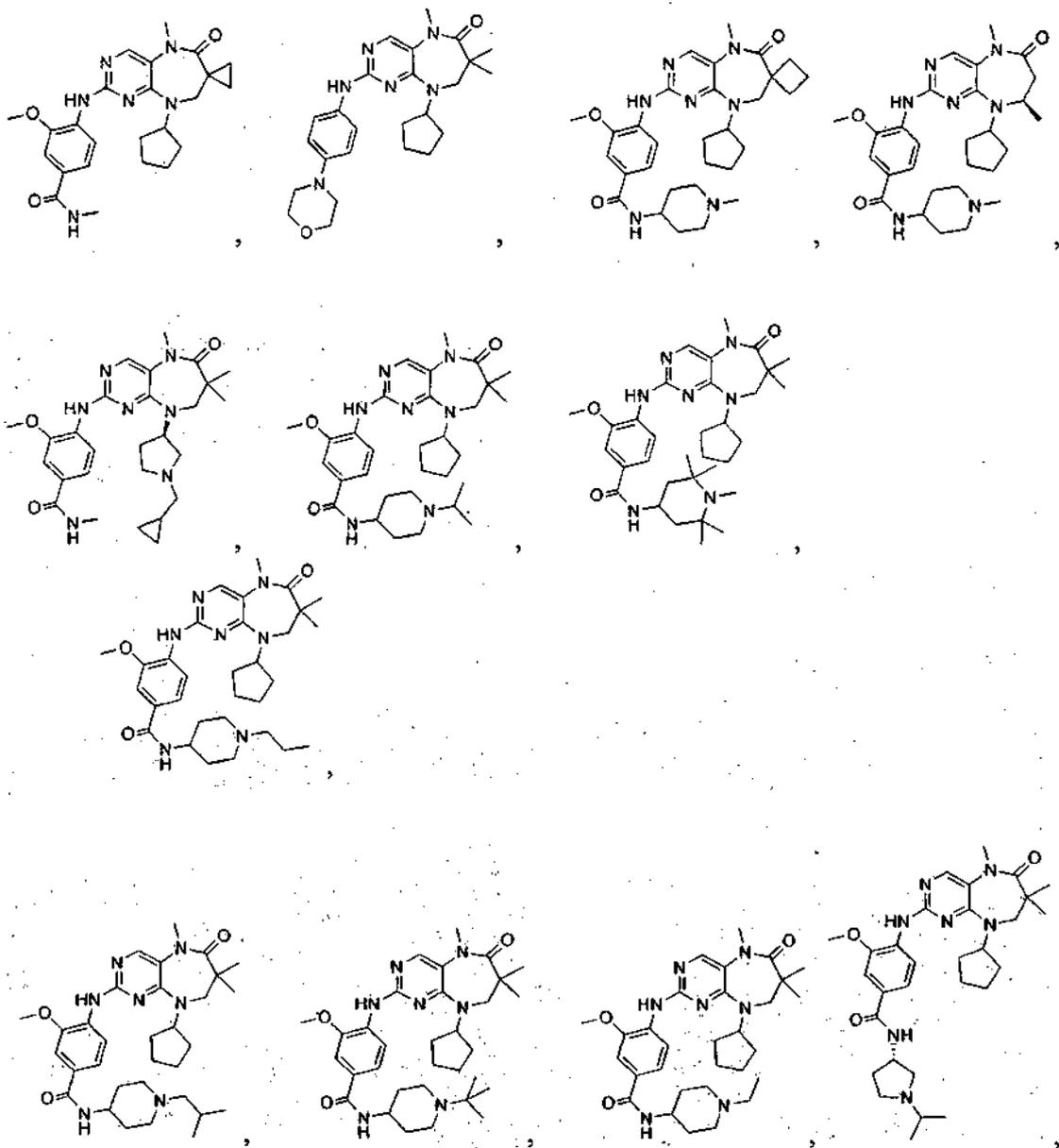




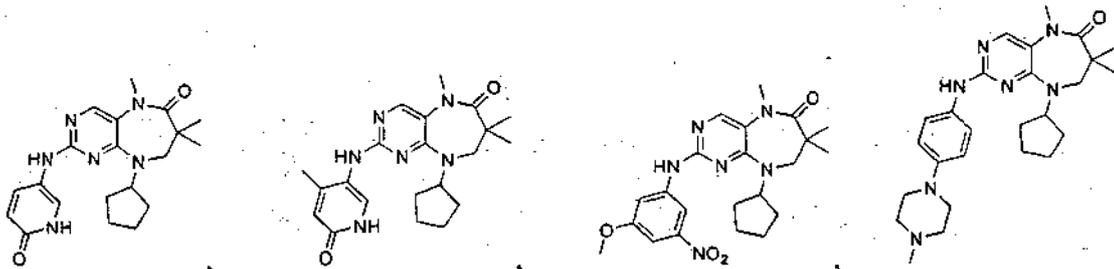
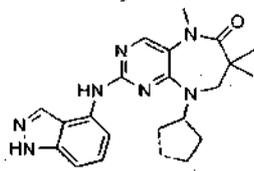
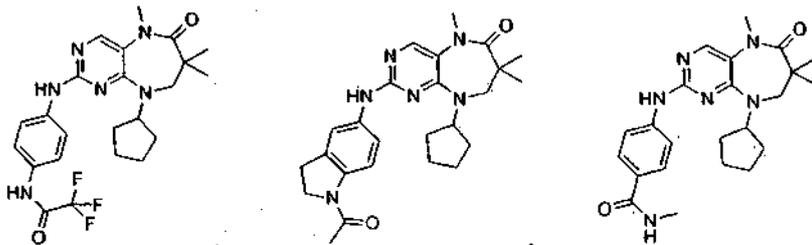
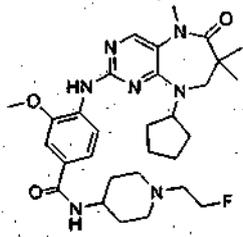
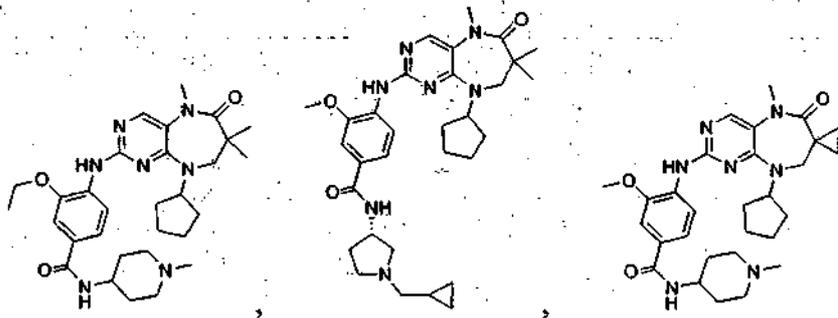


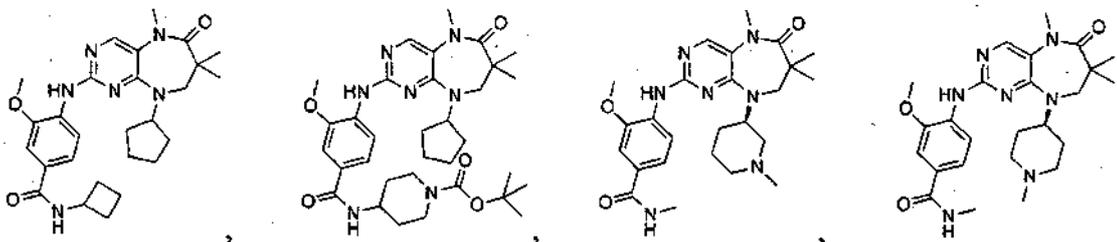
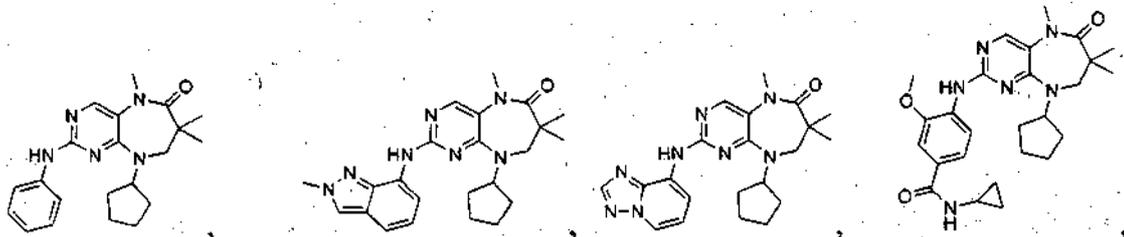
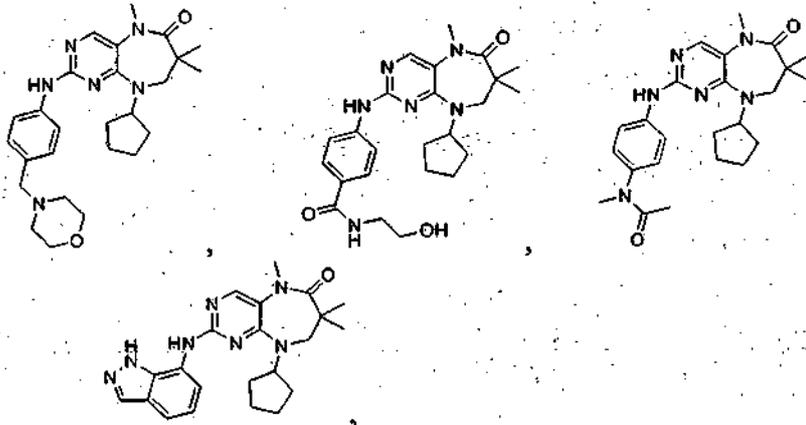
5



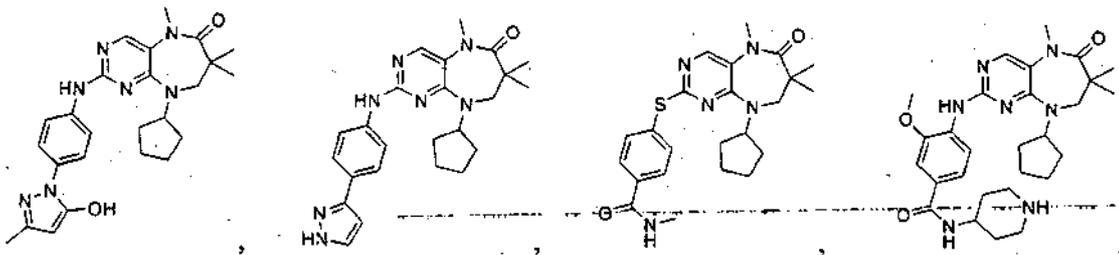


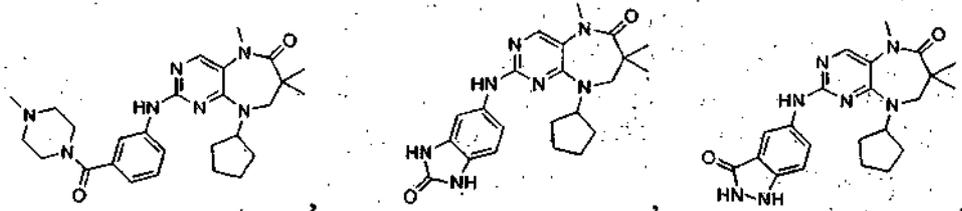
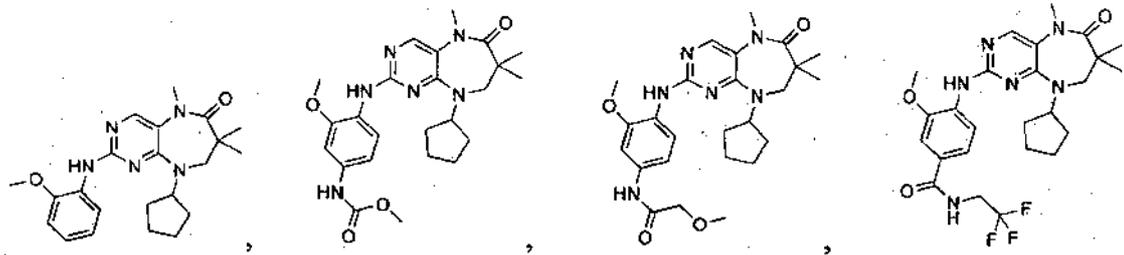
5



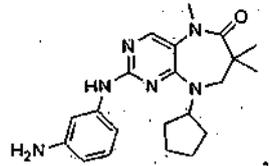
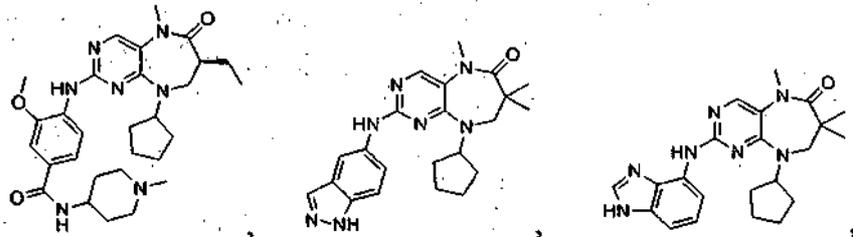
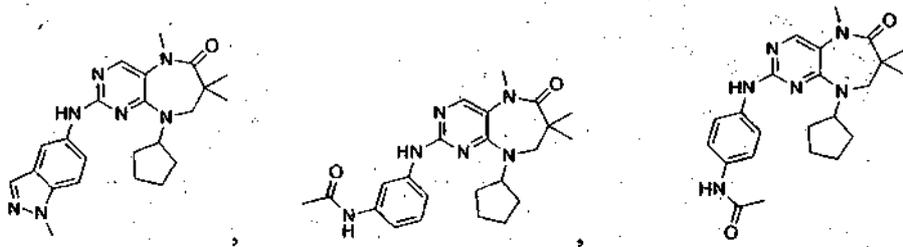


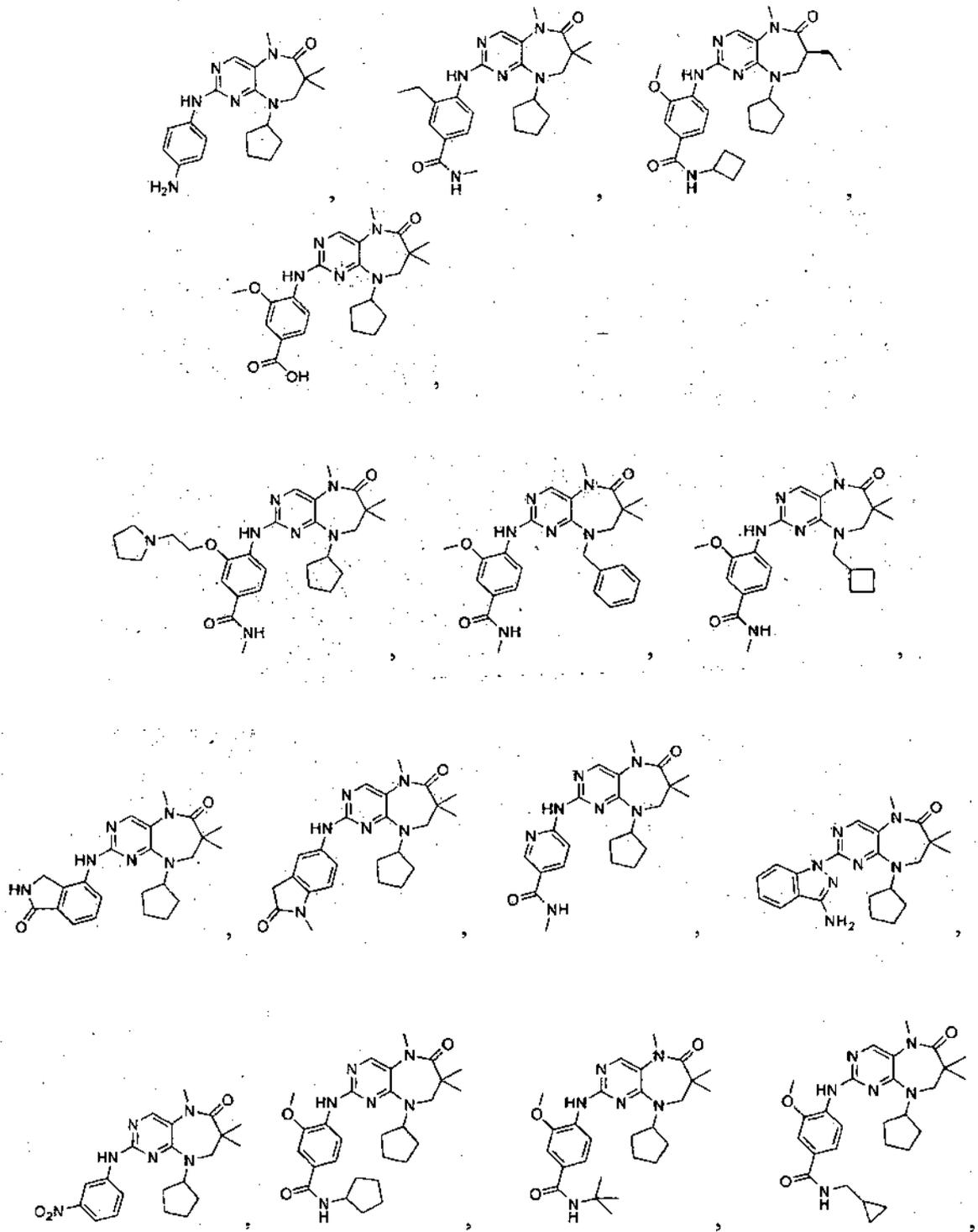
5

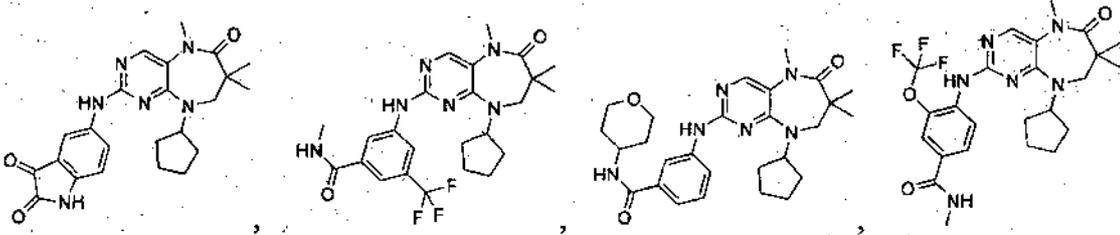
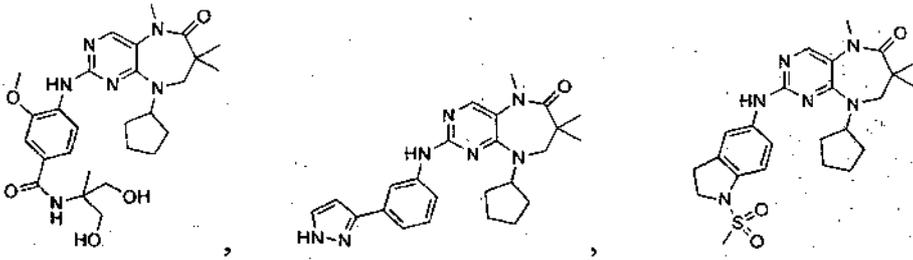
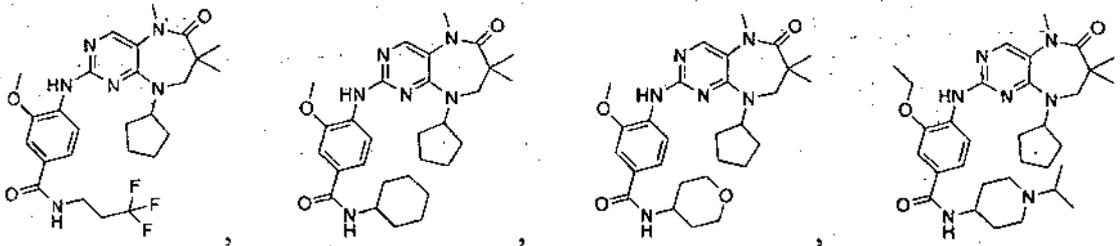




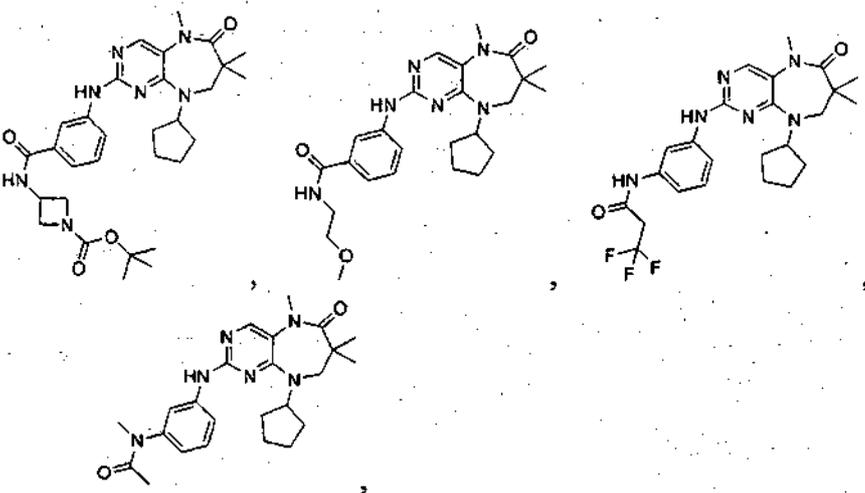
5

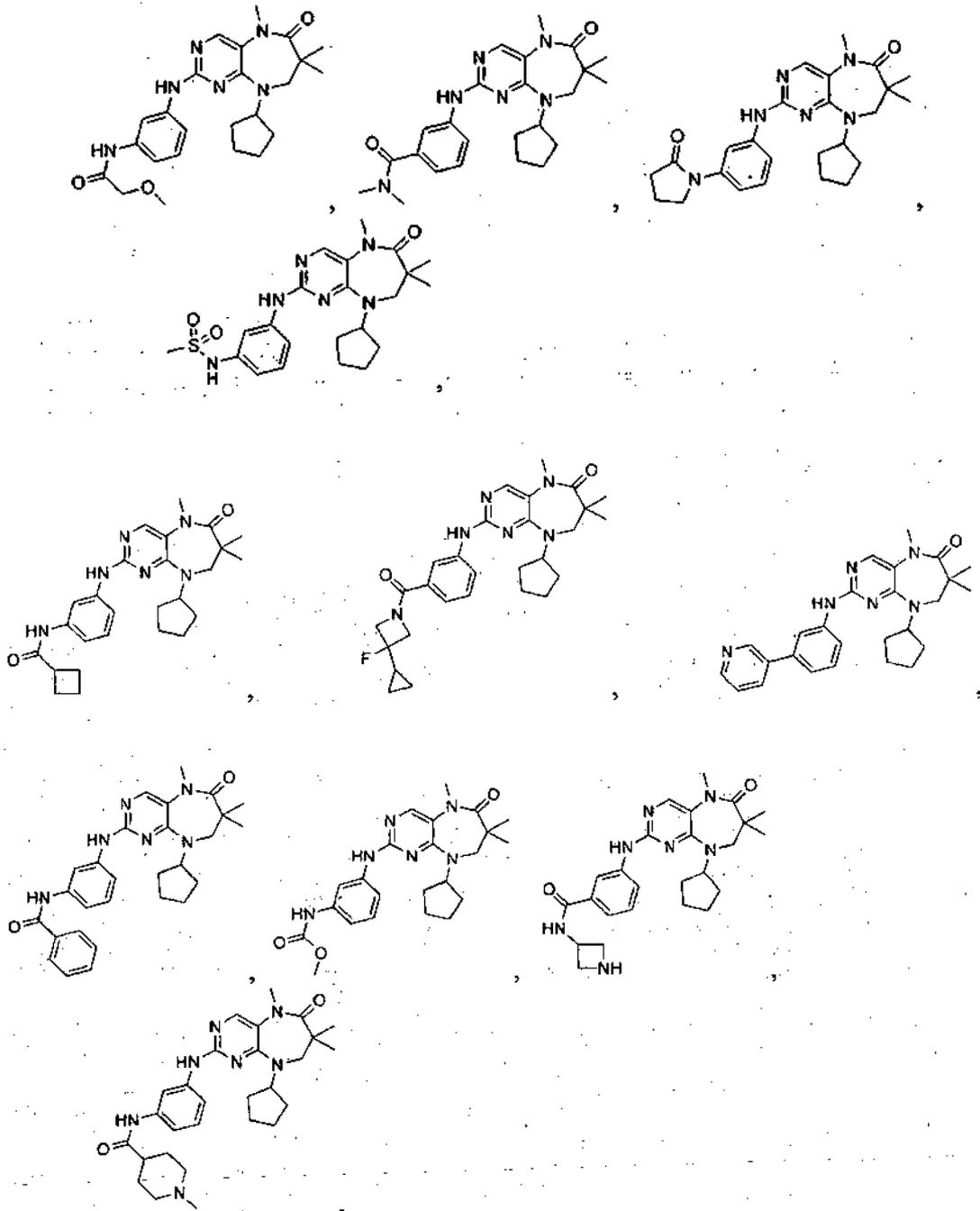


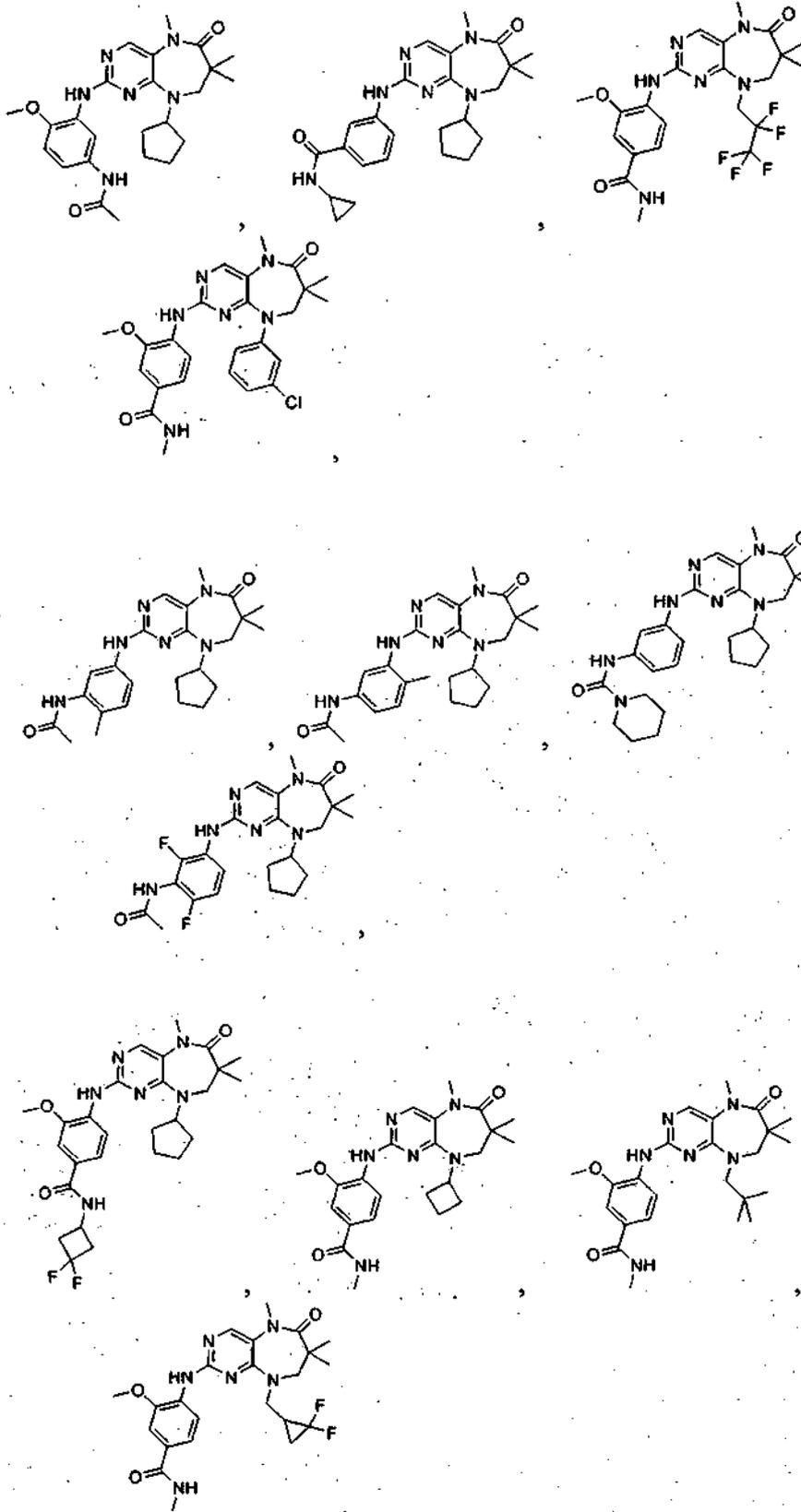


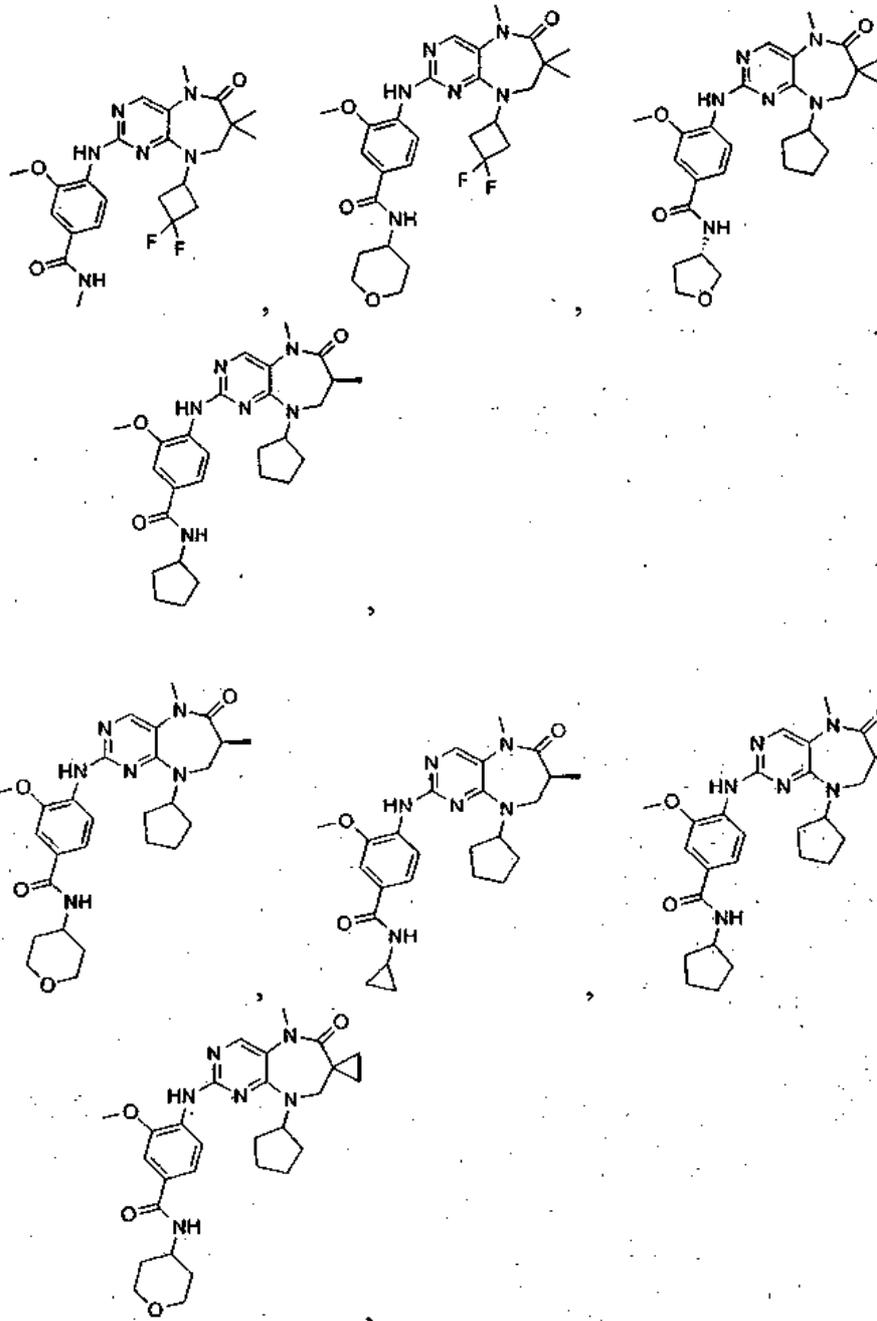


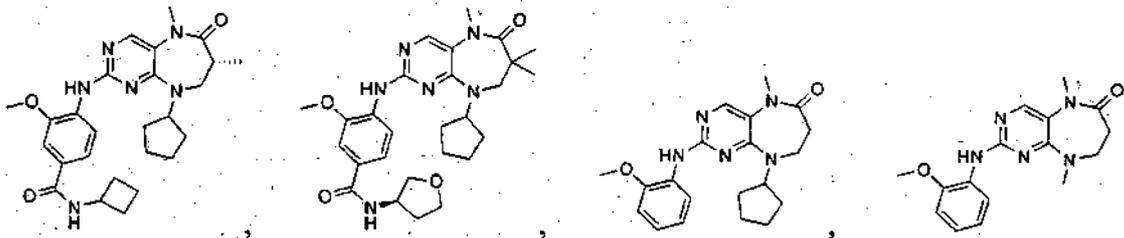
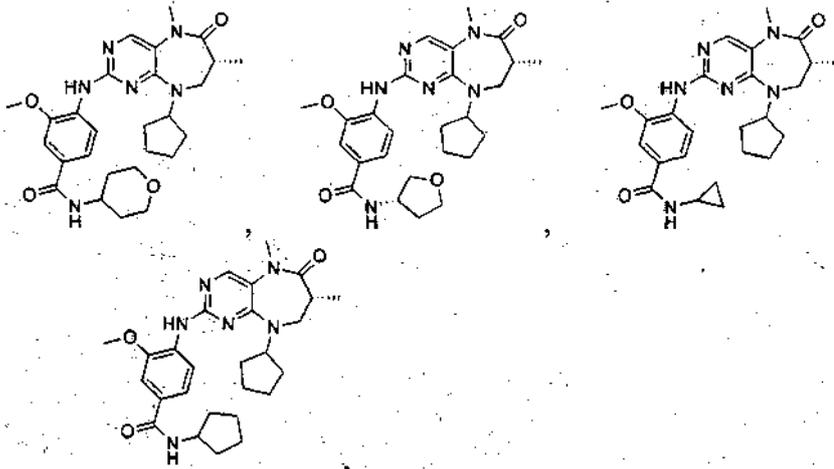
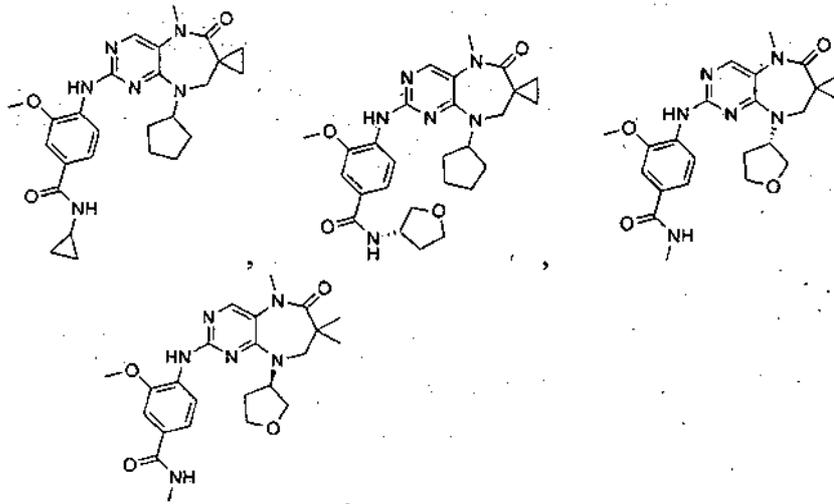
5

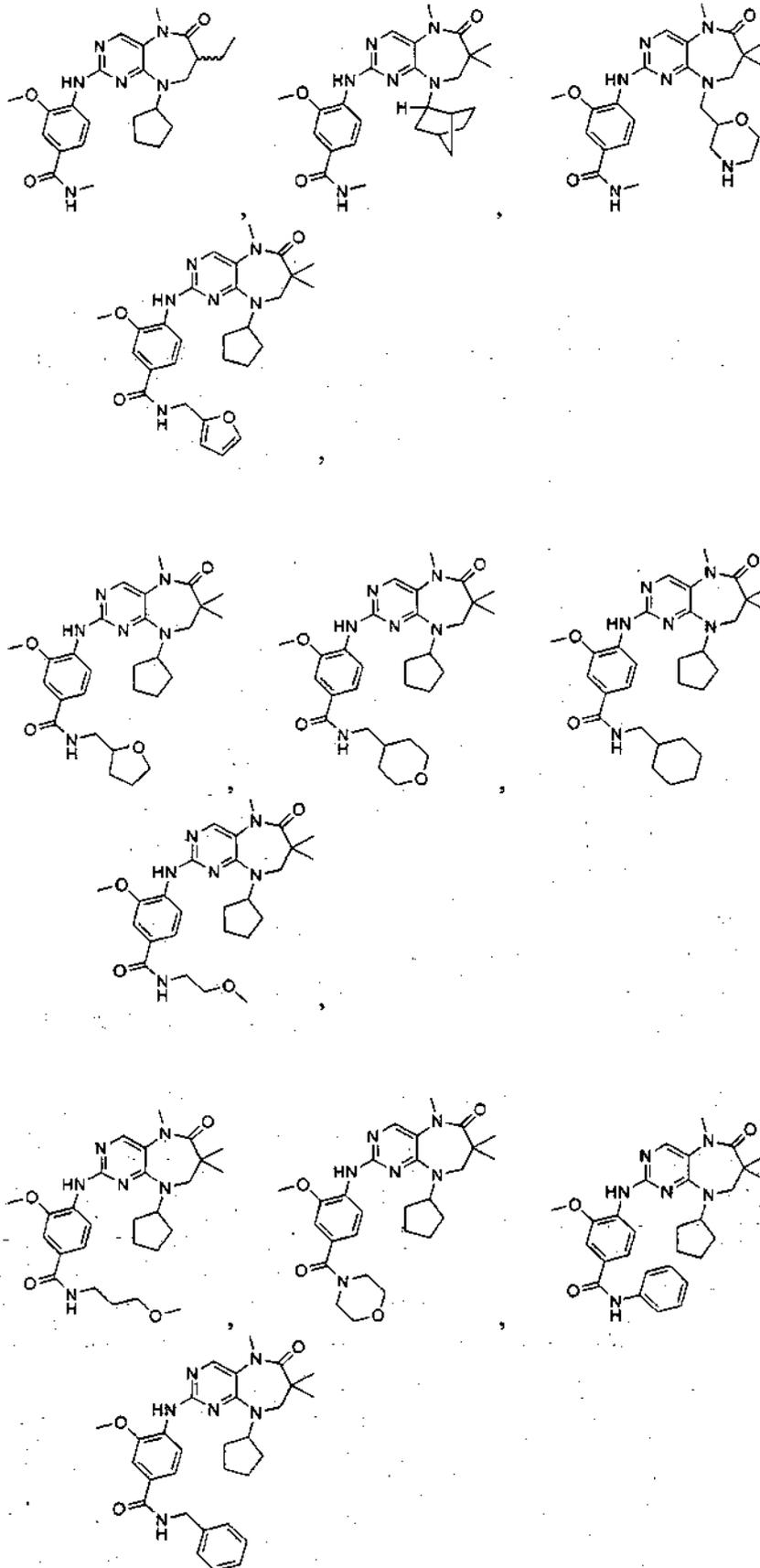


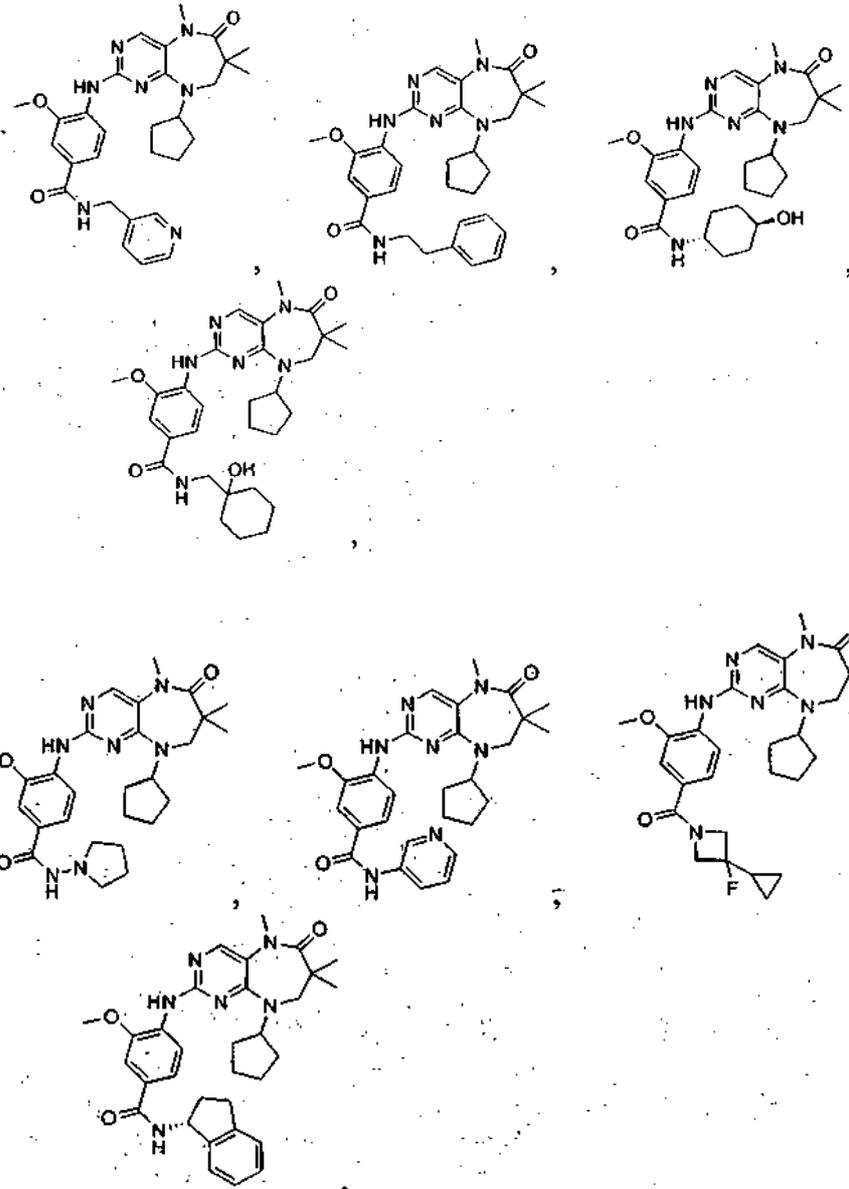


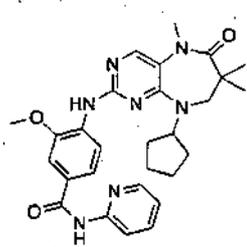
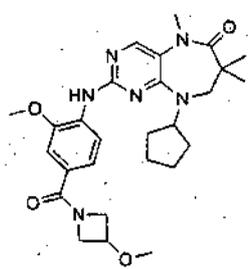
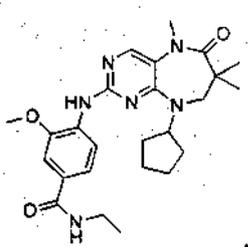
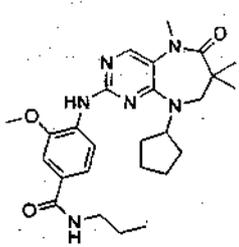
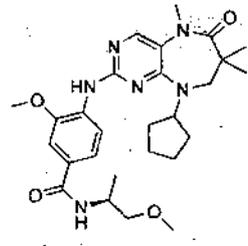
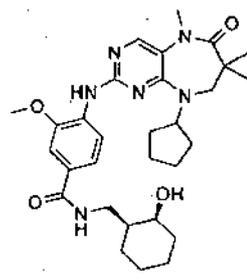
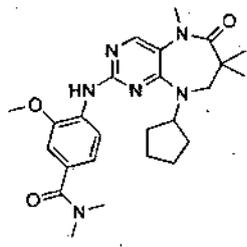
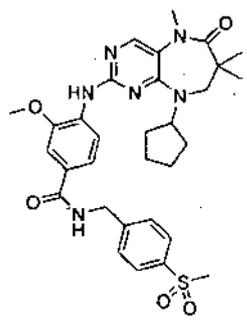
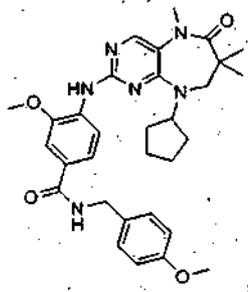
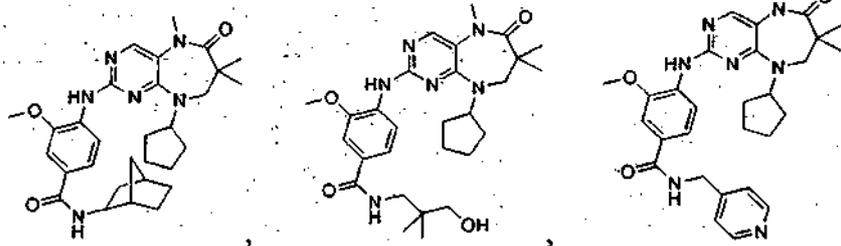


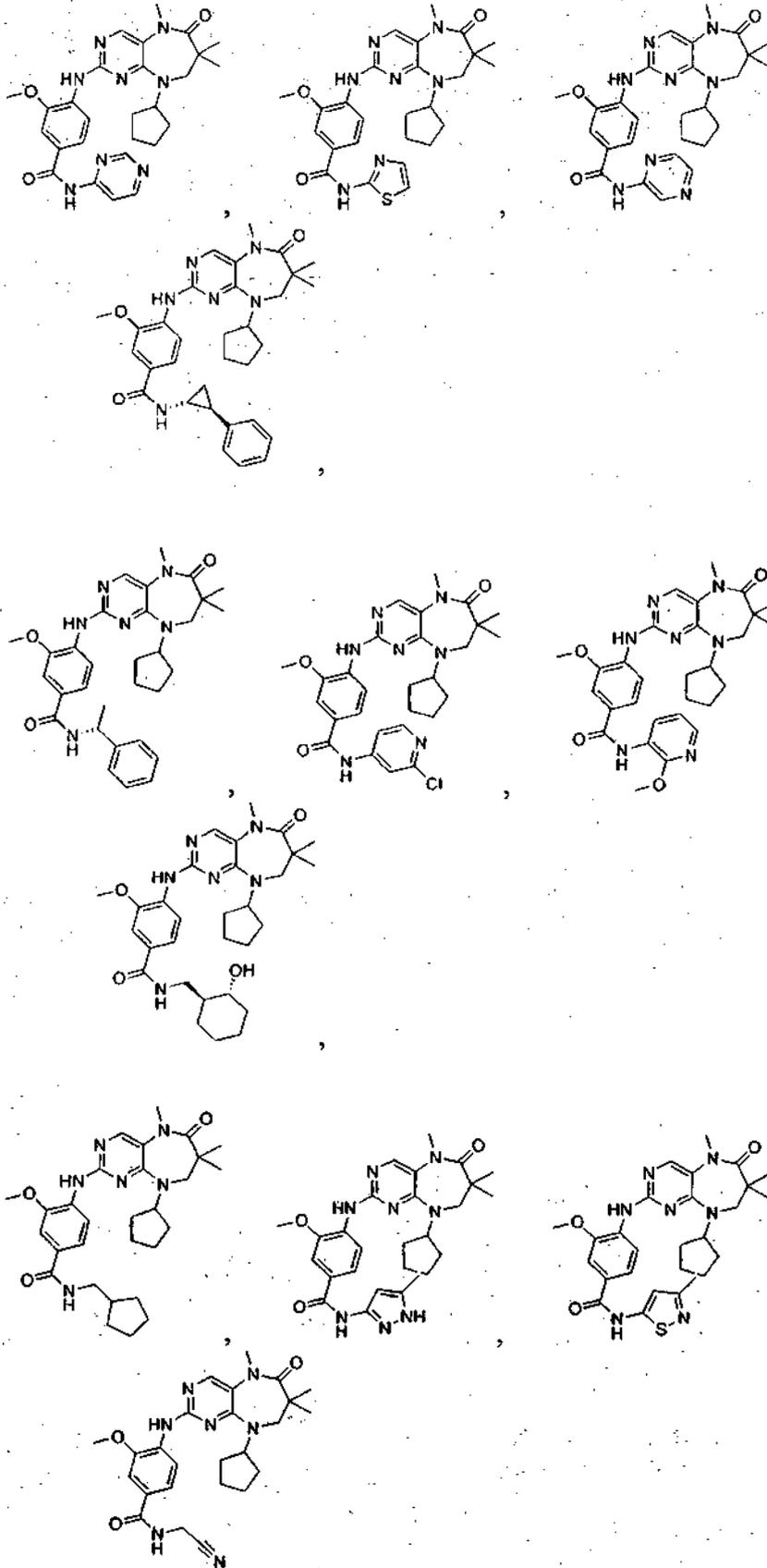


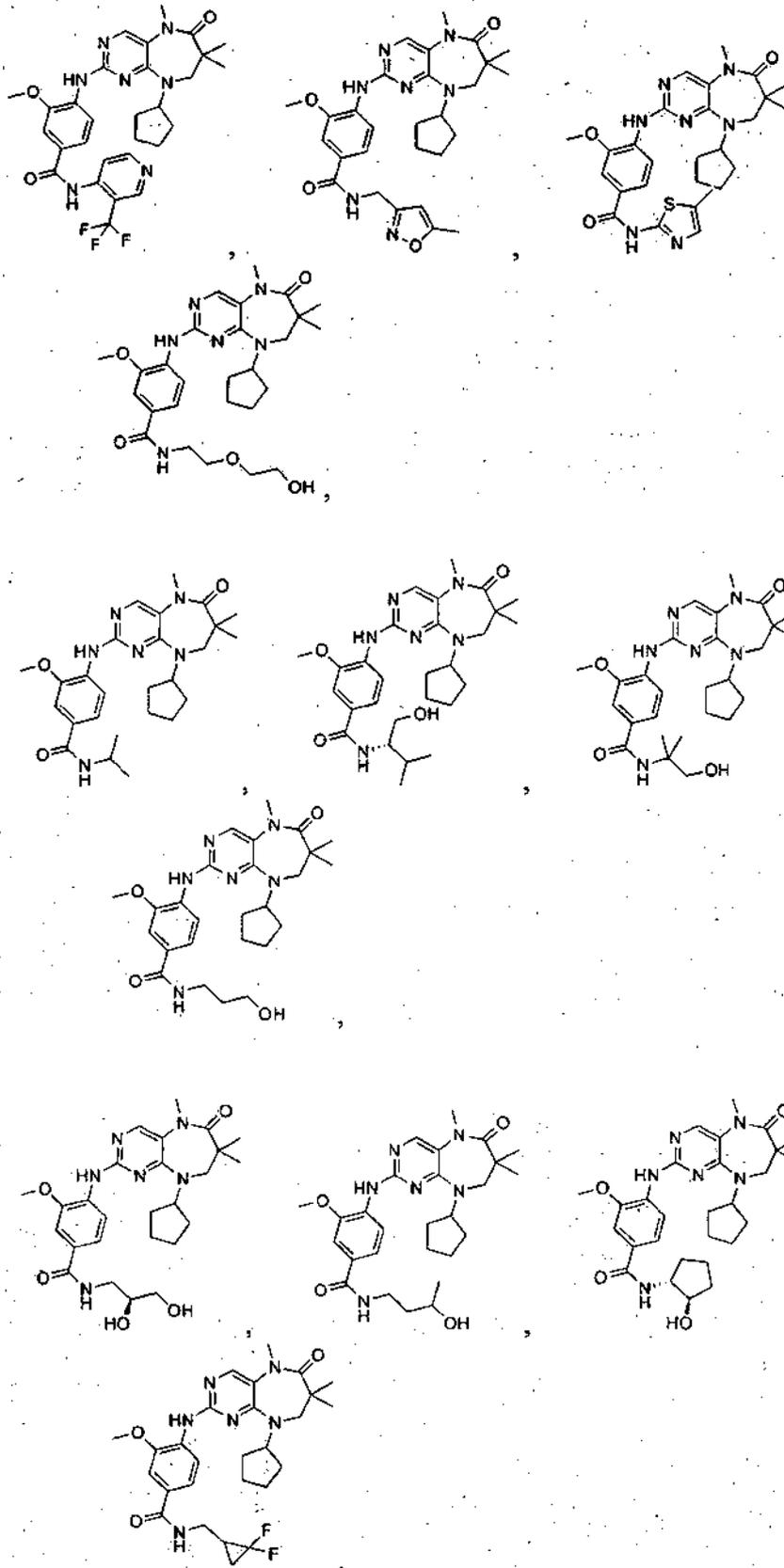


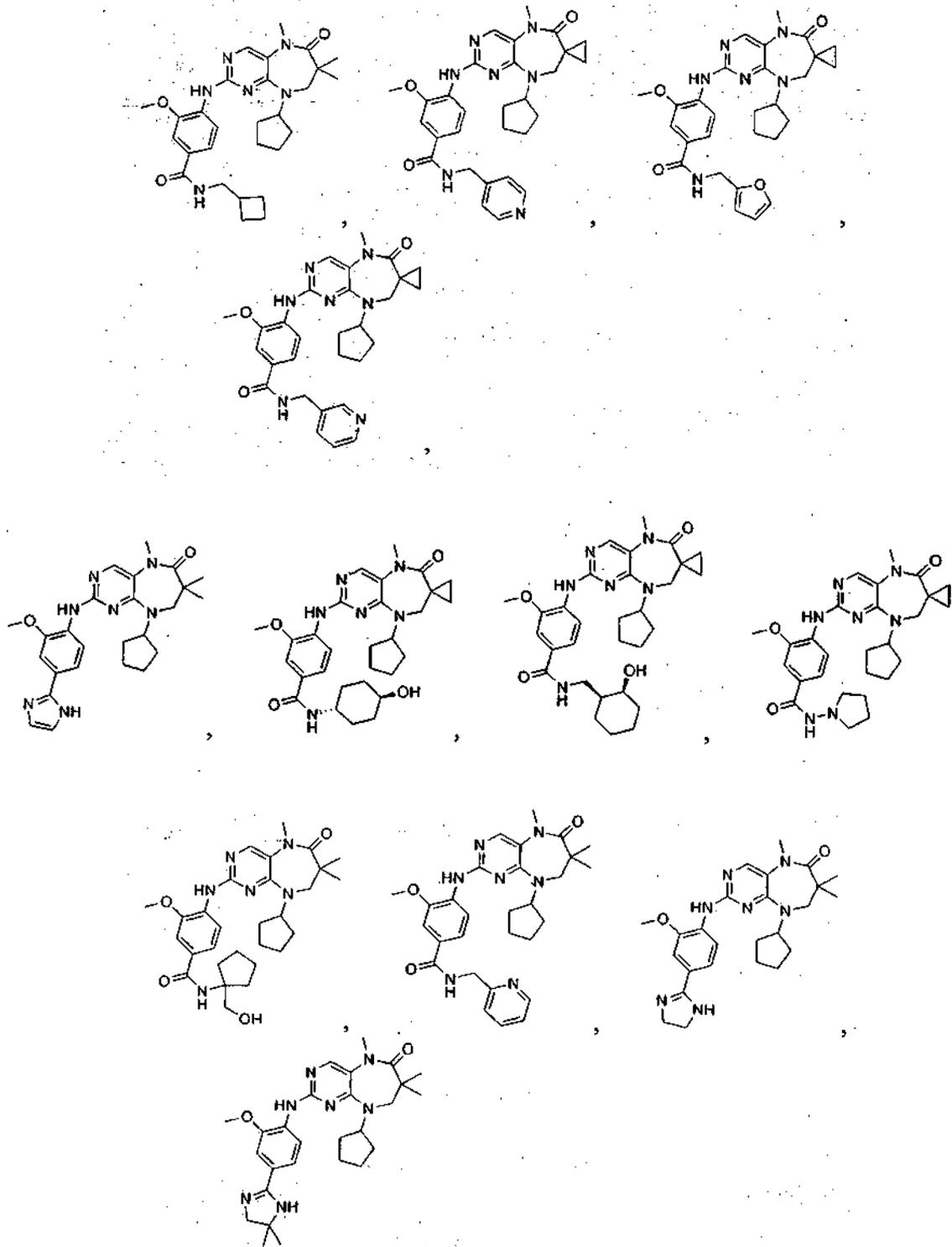


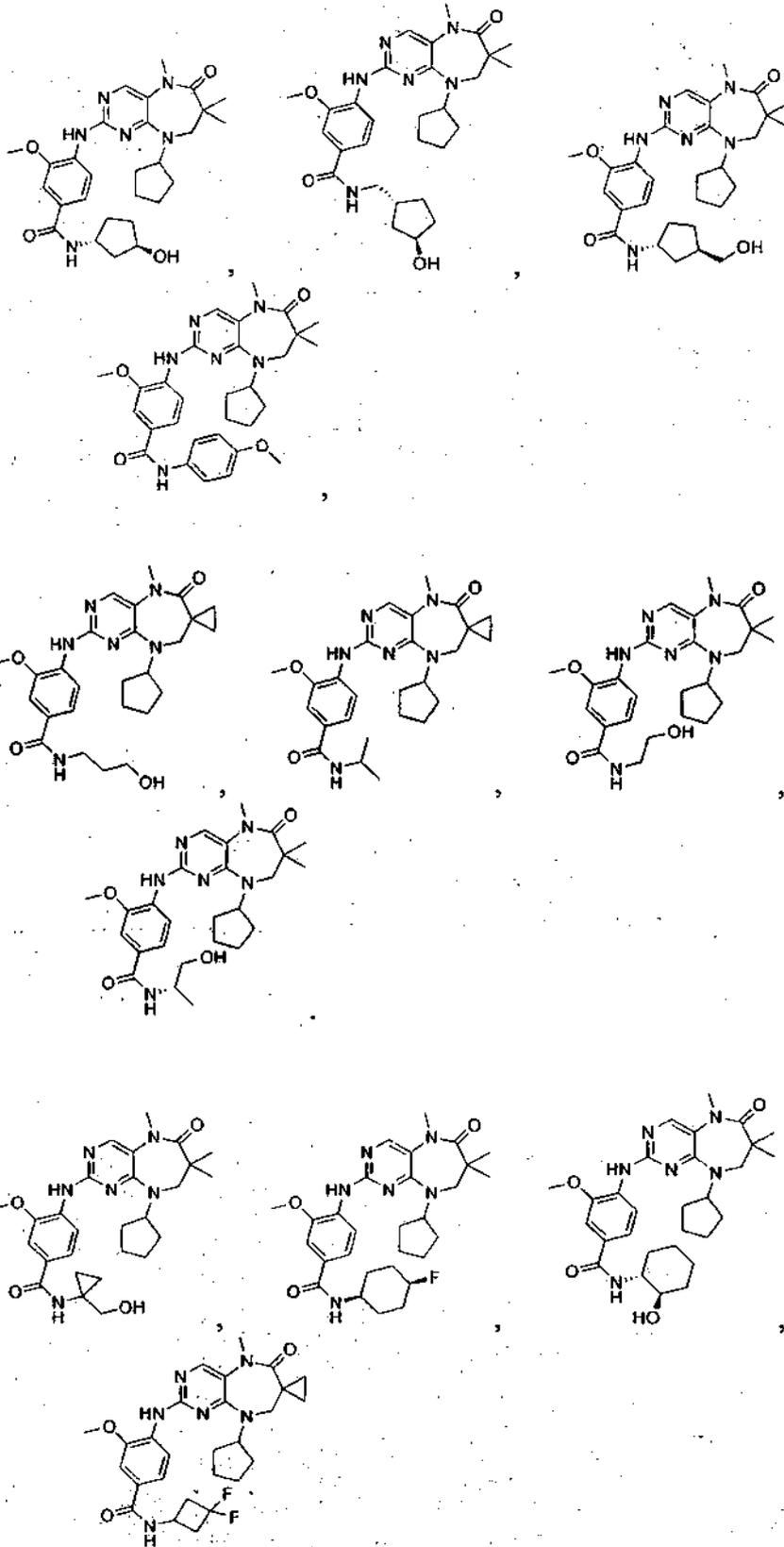


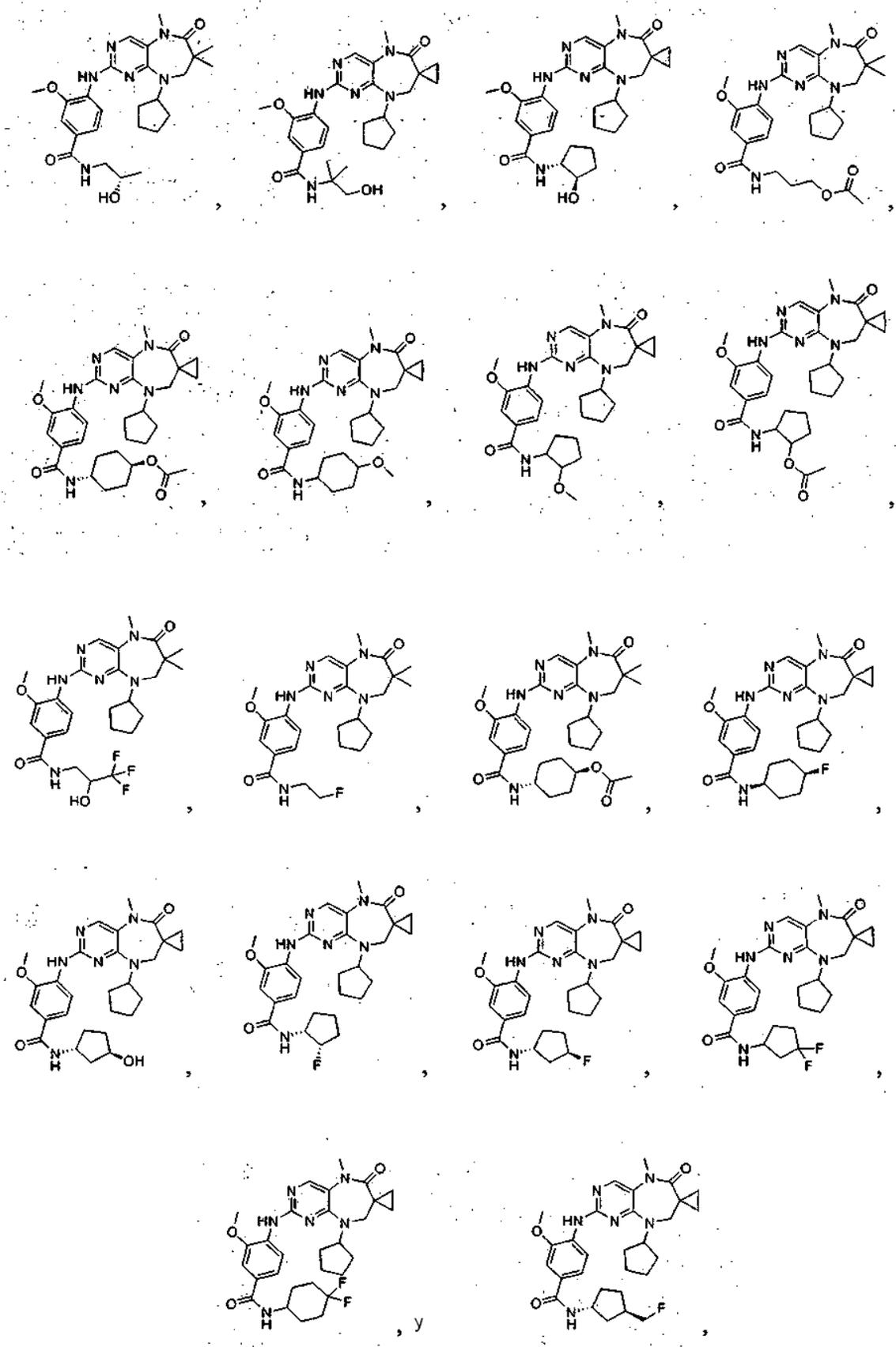






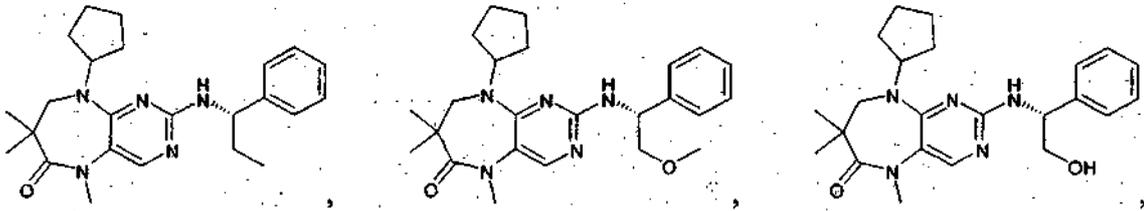




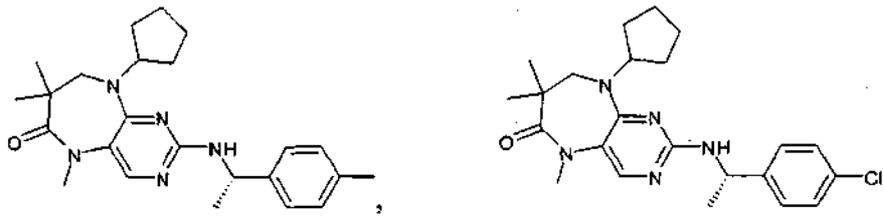
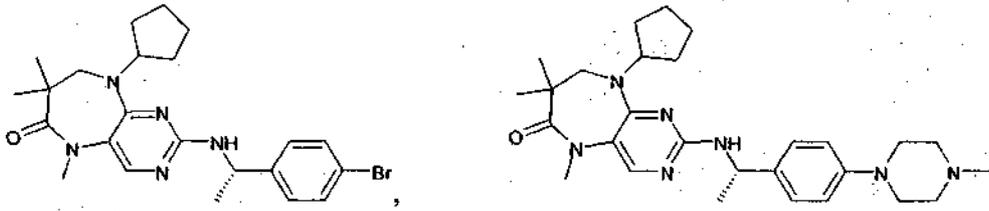


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

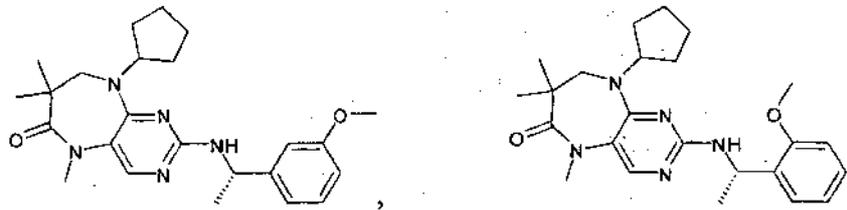
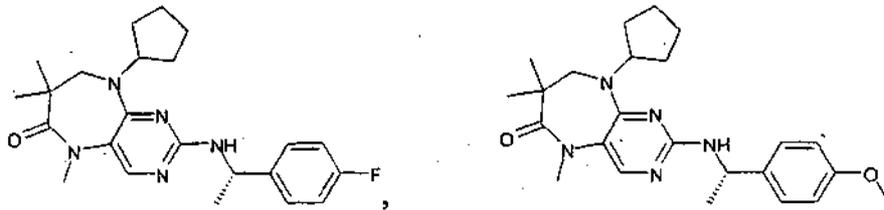
32. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula Estructural (I) está representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

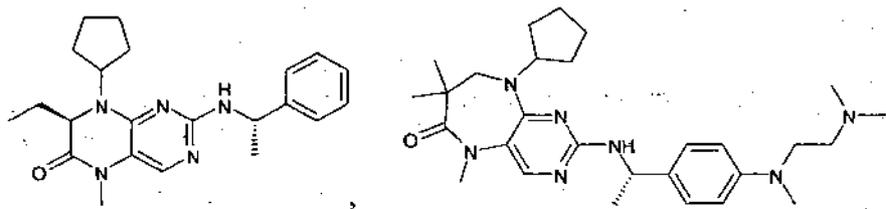
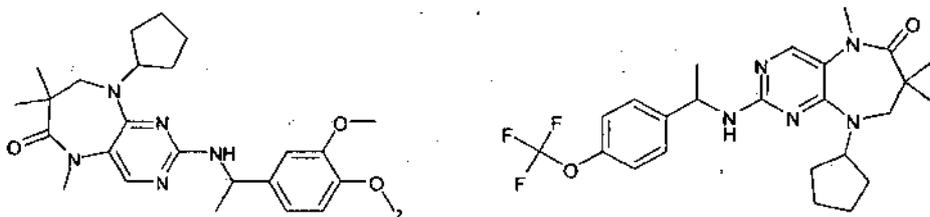
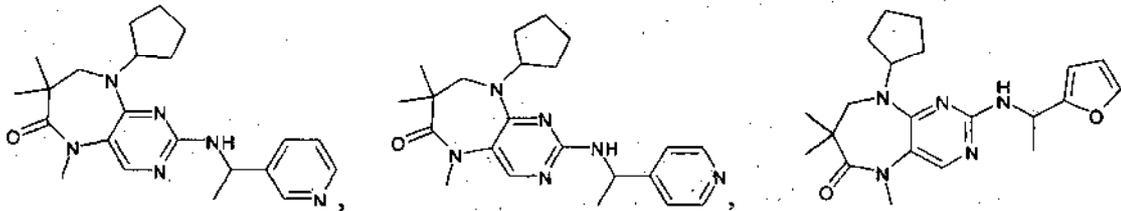
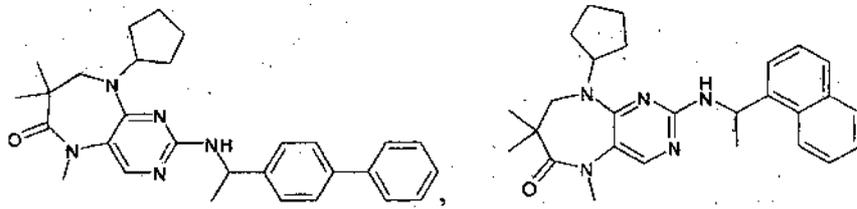
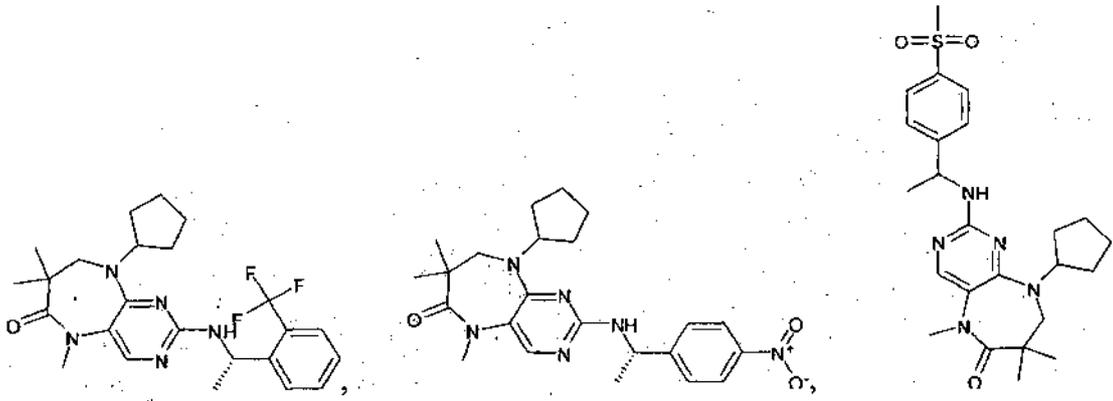


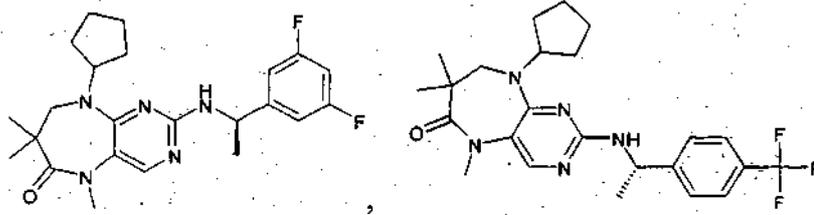
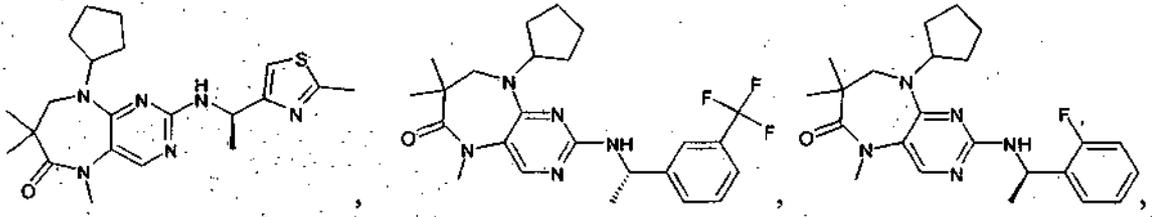
5



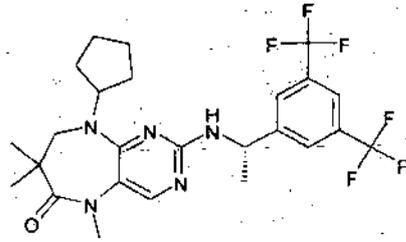
10







y

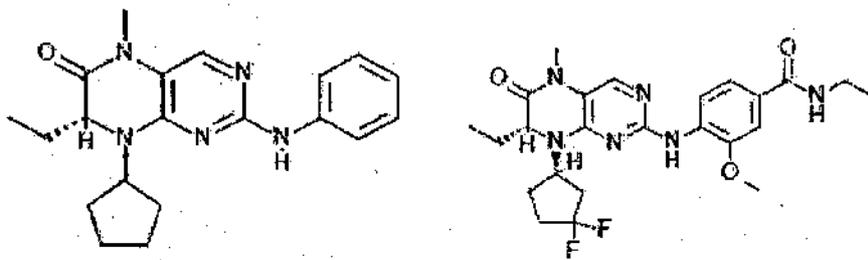
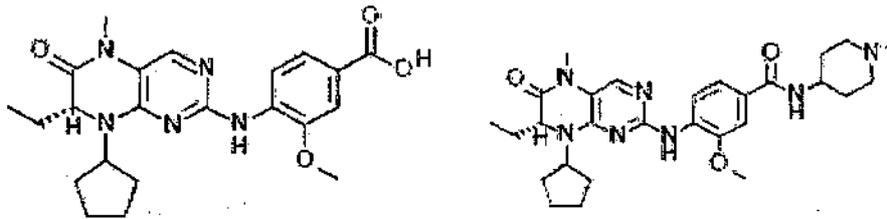


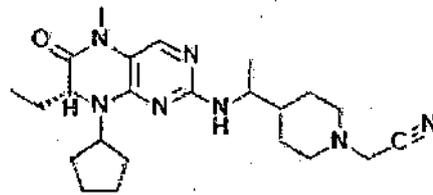
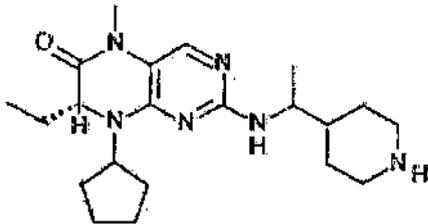
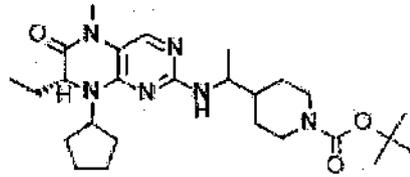
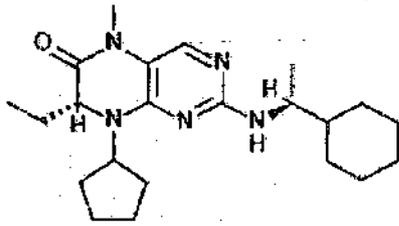
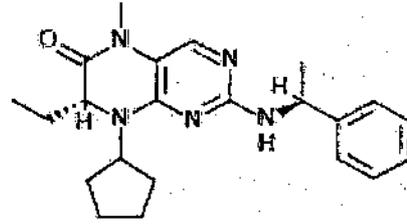
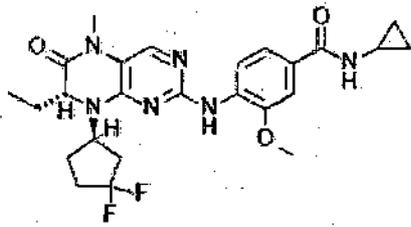
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

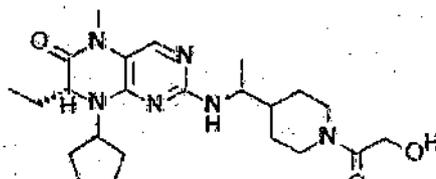
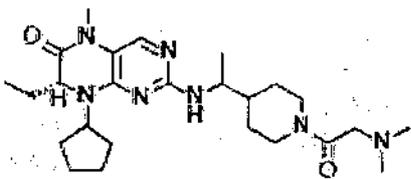
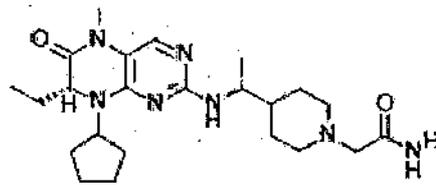
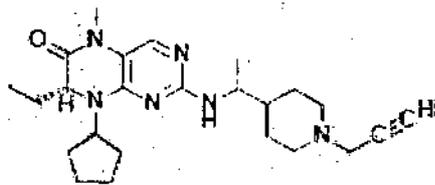
33. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto producido por el método está representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

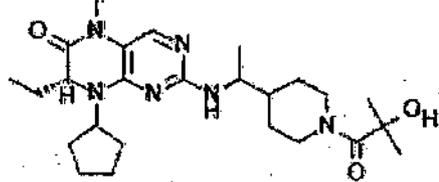
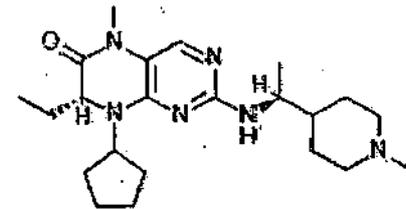
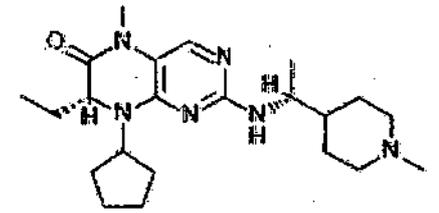
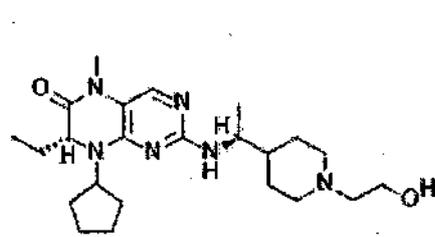
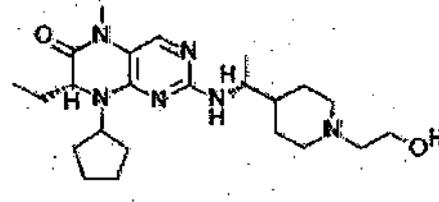
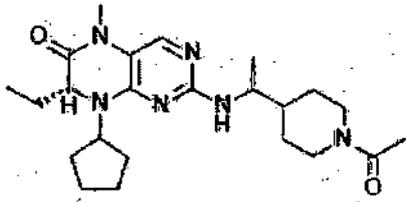
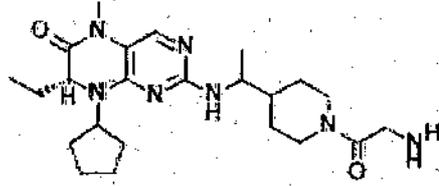
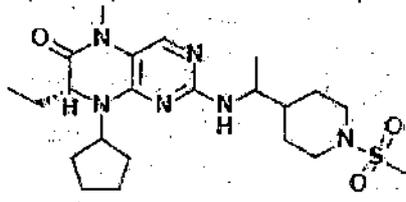
10



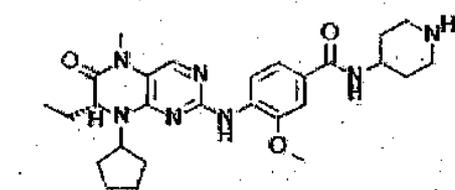
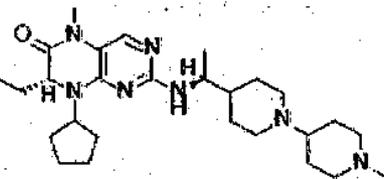


5



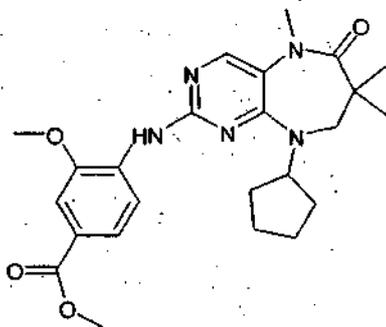


5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) está representado por la siguiente fórmula estructural:

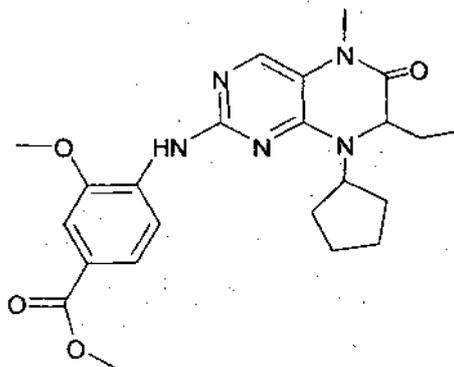


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) está representado por la siguiente fórmula estructural:

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.