

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 006**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2010 E 10727119 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2445915**

54 Título: **Compuestos de 3-sustituido-8-sustituido-3H-imidazo[5,1-d][1,2,3,5-tetrazin-4-ona y su uso**

30 Prioridad:

23.06.2009 US 219575 P

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

16.09.2016

73 Titular/es:

**PHARMINOX LIMITED (100.0%)
Biocity Nottingham Pennyfoot Street
Nottingham NG1 1GF, GB**

72 Inventor/es:

**HUMMERSONE, MARC, GEOFFERY;
STEVENS, MALCOLM, FRANCIS, GRAHAM y
COUSIN, DAVID**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 583 006 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 3-sustituido-8-sustituido-3H-imidazo[5,1-d][1,2,3,5-tetrazin-4-ona y su uso

5 **Solicitud relacionada**

La presente solicitud está relacionada con la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 61/219.575 presentada el 23 de junio de 2009.

10 **Campo técnico**

La presente invención se refiere en general al campo de los compuestos terapéuticos y más específicamente a compuestos de 3-sustituido-8-sustituido-3H-imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4-ona (denominados colectivamente en el presente documento compuestos 38TM). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos y composiciones, *in vitro*, en métodos de inhibición de la proliferación celular y en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como el cáncer, etc.

Antecedentes

20 En el presente documento se citan una serie de patentes y publicaciones con el fin de describir y divulgar con más detalle la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención. Cada una de estas referencias se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad en la presente divulgación, en la misma medida que si se indicara específica e individualmente cada referencia individual que se incorpora por referencia.

25 A lo largo de la presente memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones a continuación, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero o etapa o un grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

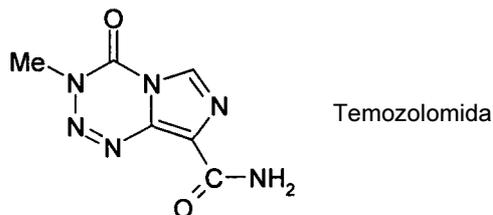
30 Debe señalarse que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye las mezclas de dos o más de dichos vehículos y similares.

35 Los intervalos se expresan con frecuencia en el presente documento como de "aproximadamente" un valor particular y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otra realización incluye de un valor particular y/o al otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización.

40 La presente divulgación incluye información que puede ser útil en la comprensión de la presente invención. No es una admisión de que cualquier información proporcionada en el presente documento sea la técnica anterior o sea pertinente para la invención reivindicada en el presente, o de que cualquier publicación específica o implícitamente referenciada sea técnica anterior.

45 **Temozolomida**

La temozolomida (también conocida como 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxamida; 8-carbamoil-3-metilimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-ona; metazolastona; M & B 39831; CCRG-81045; NSC-362856; Temodal; Temodar) es un agente antineoplásico bien conocido que actúa como un agente alquilante. Su principal aplicación es en el tratamiento del cáncer de cerebro (por ejemplo, el glioma).



55 La temozolomida es un profármaco, que se escinde en una vía de múltiples etapas, en primer lugar, para liberar un monometiltriazeno inestable (MTIC), que después sufre una fragmentación proteolítica para generar un agente metilante altamente reactivo (ion metanodiazonio) y 5-aminoimidazol-4-carboxamida (véase, por ejemplo, Arrowsmith et al., 2002, *J. Med. Chem.*, Vol. 45, págs. 5458-5470). El soporte para este proceso proviene del aislamiento del MTIC de la degradación de la temozolomida en solución acuosa de carbonato de sodio (véase, por

ejemplo, Stevens et al., 1984, *J. Med. Chem.*, Vol. 27, págs. 196-201). Solamente hay una pequeña ventana de pH cercana al pH fisiológico, donde la apertura del anillo de la temozolomida es acompañada por la fragmentación del MTIC en un modo de metilación.

- 5 Se cree que las especies activas de metanodiazonio derivadas de MTIC (o temozolomida) metilan covalentemente los residuos de guanina del ADN en extensiones de tres o más guaninas (véase, por ejemplo, Hartley et al., 1988, *Carcinogenesis*, Vol. 9, págs. 669-674; Clark et al., 1995, *J. Med. Chem.*, Vol. 38, págs. 1493-1504). El sitio importante de la metilación del ADN es la posición O-6 de los residuos de guanina y los tumores que expresan altos niveles de la proteína de reparación del ADN O(6)-metilguanina-metiltransferasa (MGMT, también conocida como
- 10 ATasa) son inherentemente resistentes al fármaco (véase, por ejemplo, Wedge et al., 1996, *Br. J. Cancer*, Vol. 74, págs. 1030-1036; Lee et al., 1994, *Br. J. Cancer*, Vol. 69, págs. 452-456). Estos estudios se han revisado (véase, por ejemplo, Stevens y Newlands, 1993, *Eur. J. Cancer*, Vol. 29A, págs. 1045-1047; Newlands et al., 1997, *Cancer Treat. Rev.*, Vol. 23, págs. 35-61). La metilación de la guanina en O-6 es una lesión citotóxica (antitumoral) ya que provoca errores de emparejamiento de bases con la timina durante la replicación del ADN. A menos que sean
- 15 reparados por la MGMT, los errores de emparejamiento en la cadena hija son reconocidos por las proteínas de reparación de desapareamiento que desencadenan ciclos fútiles de escisión y reinserción de timina que conducen a roturas persistentes de la cadena de ADN.

20 En un desarrollo importante de nuestra comprensión de los determinantes moleculares que influyen en la respuesta tumoral a la temozolomida, ahora está claro que el estado de metilación del promotor (en la citosina C-5 en las secuencias CpG del gen *MGMT*) es un factor predictivo potente de los resultados clínicos en pacientes con glioblastoma (véase, por ejemplo, Hegi et al., 2004, *Clin. Cancer Res.*, Vol. 10, págs. 1871-1874; Hegi et al., 2005, *New England J. Med.*, Vol. 352, págs. 997-1003). Los tumores con el gen *MGMT* apagado, como algunos tumores cerebrales, son incapaces de reparar las lesiones de la guanina en O-6 y son particularmente sensibles a la

25 temozolomida. Por el contrario, los tumores más comunes, con el gen de reparación *MGMT* encendido, que conduce a altos niveles celulares de MGMT, pueden reparar las lesiones de la guanina en O-6 y son resistentes al fármaco. Esta característica epigenética restringe considerablemente el espectro de acción de la temozolomida y su penetración en el mercado de los antitumorales.

30 Una nueva estrategia para superar estas deficiencias propone que podrían desarrollarse compuestos estructuralmente relacionados en su estructura con la temozolomida y que retengan el perfil farmacéutico favorable del fármaco -tal como la facilidad de síntesis, la estabilidad en ácido, la biodisponibilidad oral, la ausencia de complicaciones metabólicas, la transmisión a través de la barrera hematoencefálica y un perfil toxicológico

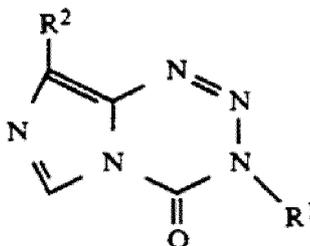
35 aceptable- que originen una lesión antitumoral alternativa en los residuos O-6 de las guaninas del ADN (es decir, no la metilación) que no puede ser reparada por la MGMT. Dichos compuestos serían propensos a retener la actividad terapéutica útil contra todos los tumores cerebrales, pero también contra los principales tipos de tumores mortíferos (por ejemplo, de pulmón, de mama, de ovario, colorrectales, renales, pancreáticos, melanoma) que actualmente son inherentemente resistentes a la temozolomida.

40 La temozolomida es el objeto de la reivindicación 13 de la patente de los EE.UU. N.º 5.260.291 concedida a Lunt et al., concedida el 09 de noviembre de 1993.

Ciertos compuestos de la amida del ácido 3-sustituido-4-oxo-3,4-dihidro-imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-

45 carboxílico, (3TM) se describen en la solicitud de patente internacional PCT/GB2008/004140 presentada el 16 de diciembre de 2008 (publicada como WO 2009/077741 el 25 de junio de 2009).

El documento US 5260 291 A describe derivados de [3H]-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4-ona de fórmula:



50 como compuestos que poseen actividad antineoplásica e inmunomoduladora.

Sumario de la invención

55 Un aspecto de la invención se refiere a ciertos compuestos de 3-sustituido-8-sustituido-3H-imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4-ona (denominados colectivamente en el presente documento como compuestos 38TM), como se describe en la reivindicación 1.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a métodos de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos de inhibición de la progresión del ciclo celular, de promoción de la apoptosis o una combinación de uno o más de estos, *in vitro*, que comprenden poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto 38TM como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para uso en un tratamiento.

20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno proliferativo.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento del cáncer.

25 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de esófago, carcinoma escamoso de cabeza o cuello o glioma.

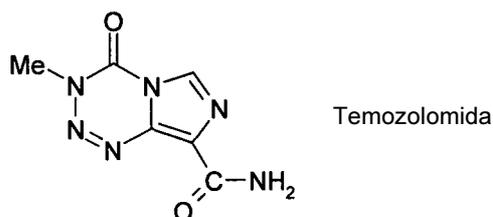
En una realización, el tratamiento es el tratamiento del glioma.

30 Como se apreciará por un experto en la materia, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también se refieren a otro aspecto de la invención.

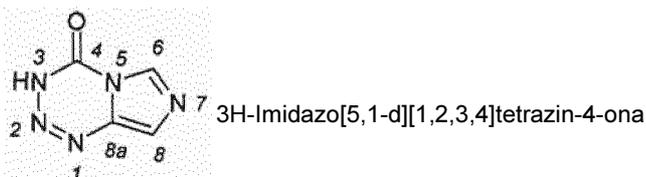
Descripción detallada de la invención

Compuestos

35 Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos compuestos que pueden considerarse como derivados de Temozolomida (también conocida como amida del ácido 3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico):



40 Los compuestos pueden describirse convenientemente como compuestos de 3-sustituido-8-sustituido-3H-imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4-ona.



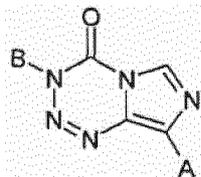
45 En todas las realizaciones, los compuestos tienen un sustituyente en 8 que es diferente del que se encuentra en la Temozolomida, es decir, es diferente de -C(=O)NH₂.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen un sustituyente en 3 que es diferente del que se encuentra en la Temozolomida, es decir, es diferente de -Me.

50

En algunas realizaciones, los compuestos tienen un sustituyente en 3 que es el mismo que el que se encuentra en la Temozolomida, es decir, es -Me.

- 5 Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos seleccionados entre compuestos de la siguiente fórmula y sales, hidratos y solvatos de los mismos (por ejemplo, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos), en los que -A y -B son como se definen en la reivindicación 1 (representados colectivamente en el presente documento como "compuestos 38TM"):

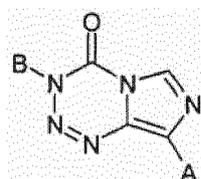


10

Algunas realizaciones de la invención incluyen las siguientes:

- (1) Un compuesto seleccionado entre compuestos de la siguiente fórmula y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

15



como se expone en la reivindicación 1.

20 A1. Compuestos de 8-heteroarilo

(A1-1) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que -A es independientemente -A¹.

(A1-2) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente heteroarilo C₅₋₁₂, y está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre

25

-F, -Cl, -Br, -I,
-R^{Z1}, -CF₃,
-OH, -OR^{Z1}, -OCF₃,
-SR^{Z1},

30

-NH₂, -NHR^{Z1}, -NR^{Z1}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z1},
-C(=O)R^{Z1},
-OC(=O)R^{Z1},

35

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z1}, -C(=O)NR^{Z1}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-NHC(=O)R^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)R^{Z1},
-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z1}, -OC(=O)NR^{Z1}₂, -OC(=O)-pirrolidino, -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (M-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)OR^{Z1},
40 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z1}, -NHC(=O)NR^{Z1}₂, -NHC(=O)-pirrolidino, -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino, -NHC(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-NO₂ y -CN,

45

en el que cada -R^{Z1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, alquilino C₃₋₆ alifático, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, Ph o -CH₂-Ph,
en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y Ph está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z1A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z1A} y -OCF₃,
en el que cada -R^{Z1A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado,
y adicionalmente en el que dos sustituyentes adyacentes pueden formar juntos -O-CH₂-O- o -O-CH₂CH₂-O-

50

(A1-3) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo o quinazolinilo y está opcionalmente sustituido.

55

(A1-4) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente heteroarilo C₅₋₆ y está

opcionalmente sustituido.

(A1-5) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo y está opcionalmente sustituido.

5 (A1-6) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente heteroarilo C₅ y está opcionalmente sustituido.

(A1-7) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o triazolilo y está opcionalmente sustituido.

10 (A1-8) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o triazolilo y está opcionalmente sustituido.

(A1-9) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo y está opcionalmente sustituido.

15 (A1-10) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-2-ilo, oxadiazol-2-ilo o tiadiazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.

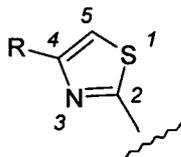
(A1-11) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo o oxadiazolilo y está opcionalmente sustituido.

(A1-12) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, imidazol-2-ilo o oxadiazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.

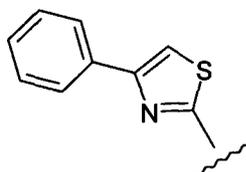
20 (A1-13) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente tiazolilo y está opcionalmente sustituido.

(A1-14) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente tiazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.

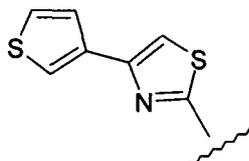
25 (A1-15) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente tiazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido en la posición 4.



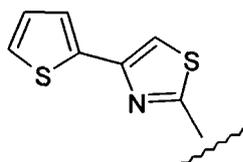
4-sustituido-tiazol-2-ilo



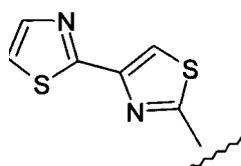
4-(fenil)-tiazol-2-ilo



4-(tien-3-il)-tiazol-2-ilo



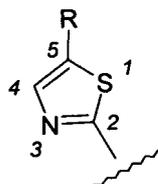
4-(tien-2-il)-tiazol-2-ilo



4-(tiazol-2-il)-tiazol-2-ilo

(A1-16) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente tiazol-2-ilo y está opcionalmente

sustituido en la posición 5.



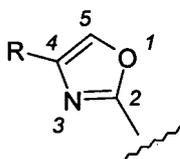
5-sustituido-tiazol-2-ilo

5 (A1-17) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxazolilo y está opcionalmente sustituido.

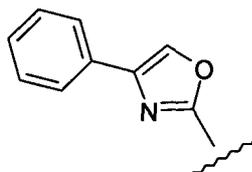
(A1-18) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.

(A1-19) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido en la posición 4.

10

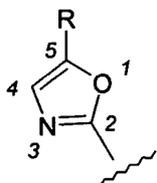


4-sustituido-oxazol-2-ilo

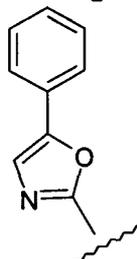


4-(fenil)-oxazol-2-ilo

(A1-20) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido en la posición 5.



5-sustituido-oxazol-2-ilo



5-(fenil)-oxazol-2-ilo

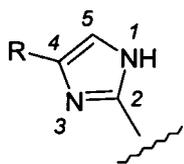
15

(A1-21) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el -A¹ es independientemente imidazolilo y está opcionalmente sustituido.

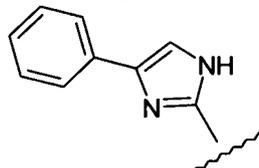
(A1-22) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente imidazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.

20 (A1-23) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente imidazol-2-ilo o N-(alquil C₁₋₄)-imidazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.

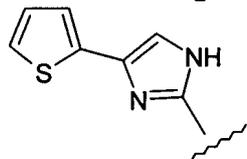
(A1-24) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente imidazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido en la posición 4.



4-sustituido-imidazol-2-ilo

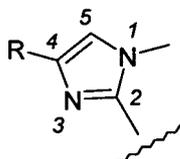


4-fenil-imidazol-2-ilo

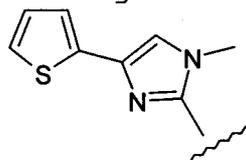


4-(tien-2-il)-imidazol-2-ilo

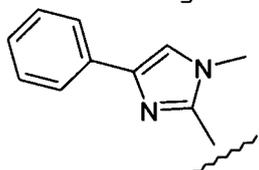
(A1-25) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente imidazol-2-ilo o N-(alquil C₁₋₄)-imidazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido en la posición 4.



4-sustituido-N-(metil)-imidazol-2-ilo

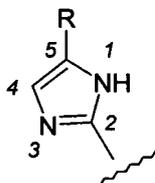


4-(tien-2-il)-N-(metil)-imidazol-2-ilo



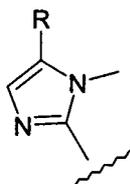
4-(fenil)-N-(metil)-imidazol-2-ilo

5 (A1-26) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente imidazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido en la posición 5.



5-sustituido-imidazol-2-ilo

10 (A1-27) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente imidazol-2-ilo o N-(alquil C₁₋₄)-imidazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido en la posición 5.



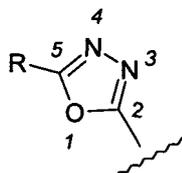
5-sustituido-N-(metil)-imidazol-2-ilo

(A1-28) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxadiazolilo y está opcionalmente sustituido.

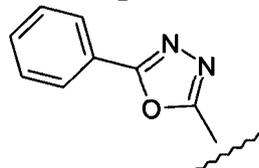
15 (A1-29) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxadiazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.

(A1-30) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente oxadiazol-2-ilo y está

opcionalmente sustituido en la posición 5.

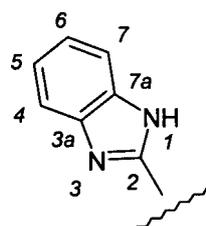


5-sustituido-oxadiazol-2-ilo

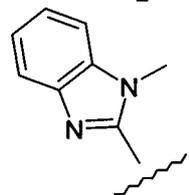


5-fenil-oxadiazol-2-ilo

- 5 (A1-31) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente heteroarilo C_{9-12} y está opcionalmente sustituido.
- (A1-32) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente heteroarilo C_{9-10} y está opcionalmente sustituido.
- (A1-33) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo o quinazolinilo y está opcionalmente sustituido.
- 10 (A1-34) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente heteroarilo C_9 y está opcionalmente sustituido.
- (A1-35) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo o benzoisoxazolilo y está opcionalmente sustituido.
- 15 (A1-36) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo y está opcionalmente sustituido.
- (A1-37) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente bencimidazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo y está opcionalmente sustituido.
- 20 (A1-38) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.
- (A1-39) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente bencimidazolilo y está opcionalmente sustituido.
- 25 (A1-40) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente bencimidazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.
- (A1-41) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente bencimidazol-2-ilo o N-(alquil C_{1-4})-bencimidazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.

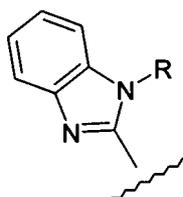


bencimidazol-2-ilo



N-(metil)-bencimidazol-2-ilo

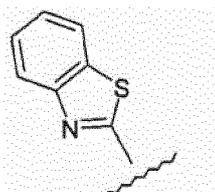
- 30 (A1-42) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que $-A^1$ es independientemente bencimidazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido en la posición 1.



1-sustituido-benzimidazol-2-ilo

(A1-43) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente benzotiazolilo y está opcionalmente sustituido.

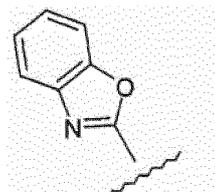
5 (A1-44) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente benzotiazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.



benzotiazol-2-ilo

(A1-45) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente benzoxazolilo y está opcionalmente sustituido.

10 (A1-46) Un compuesto de acuerdo con (A1-1), en el que -A¹ es independientemente benzoxazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido.



benzoxazol-2-ilo

15 (A1-48) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-1) a (A1-46), en el que -A¹ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,

-R^{Z1}, -CF₃,

-OH, -OR^{Z1}, -OCF₃,

20 -NH₂, -NHR^{Z1}, -NR^{Z1}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z1},

-C(=O)R^{Z1},

-OC(=O)R^{Z1},

25 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z1}, -C(=O)NR^{Z1}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-NHC(=O)R^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)R^{Z1} y

-CN,

y adicionalmente en el que dos sustituyentes adyacentes pueden formar juntos -O-CH₂-O- o -O-CH₂CH₂-O-.

30 (A1-49) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-1) a (A1-46), en el que -A¹ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,

-R^{Z1}, -CF₃,

35 -OH, -OR^{Z1}, -OCF₃,

.NH₂, -NHR^{Z1}, -NR^{Z1}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquilo C₁₋₄)-piperizino,

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z1}, -C(=O)NR^{Z1}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-NHC(=O)R^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)R^{Z1} y

40 -CN,

y adicionalmente en el que dos sustituyentes adyacentes pueden formar juntos -O-CH₂-O- o -O-CH₂CH₂-O-.

(A1-50) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-1) a (A1-46), en el que -A¹ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

45

-R^{Z1},
 .NH₂, -NHR^{Z1}, -NR^{Z1}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z1}, -C(=O)NR^{Z1}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-
 piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino y
 -CN.

5

(A1-51) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-1) a (A1-46), en el que -A¹ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -R^{Z1}.

10 (A1-52) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, alquinilo C₃₋₆ alifático, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, -Ph o -CH₂-Ph,

en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo y -Ph está opcionalmente sustituido.

15 (A1-53) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, alquinilo C₃₋₆ alifático, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, tienilo, tiazolilo, piridinilo, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, tienilo, tiazolilo, piridinilo y -Ph está opcionalmente sustituido.

20 (A1-54) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido.

25 (A1-55) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y -Ph está opcionalmente sustituido.

30 (A1-56) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o -Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y -Ph está opcionalmente sustituido.

(A1-57) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1} si está presente, es independientemente tienilo, tiazolilo, piridinilo, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos tienilo, tiazolilo, piridinilo y -Ph está opcionalmente sustituido.

35 (A1-58) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1} si está presente, es independientemente tienilo, tiazolilo, piridinilo o Ph, en el que cada uno de dichos tienilo, tiazolilo, piridinilo y Ph está opcionalmente sustituido.

(A1-59) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente tienilo, en el que dicho tienilo está opcionalmente sustituido.

40 (A1-60) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente tiazolilo, en el que dicho tiazolilo está sustituido opcionalmente.

(A1-61) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente piridinilo, en el que dicho piridinilo está opcionalmente sustituido.

45 (A1-62) Un compuesto de acuerdo con cualquiera uno de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente -Ph, en donde dicho -Ph está opcionalmente sustituido.

(A1-63) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente tienilo, tiazolilo, piridinilo, -Ph o -CH₂Ph.

(A1-64) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente tienilo, tiazolilo, piridinilo o -Ph.

50 (A1-65) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente tienilo.

(A1-66) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente tiazolilo.

55 (A1-67) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente piridinilo.

(A1-68) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente -Ph.

60 (A1-69) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, alquinilo C₃₋₆ alifático, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido.

(A1-70) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ alifático, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido.

65 (A1-71) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ alifático, -Ph o -CH₂Ph.

(A1-72) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente,

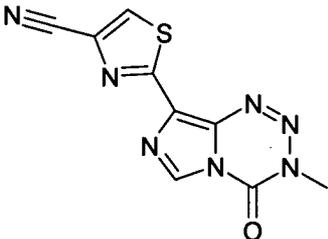
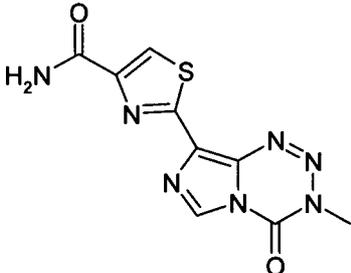
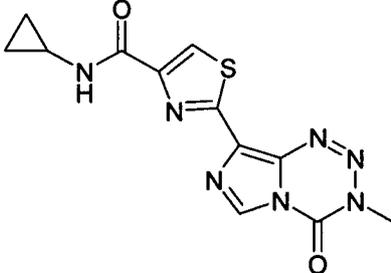
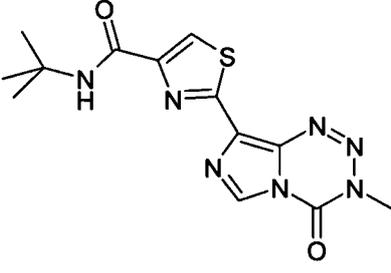
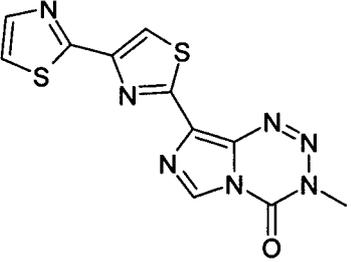
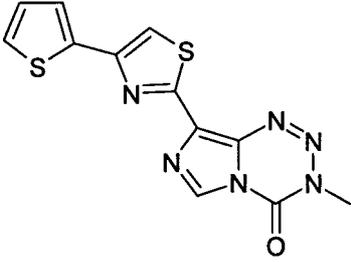
es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado o cicloalquilo C₃₋₆ alifático.

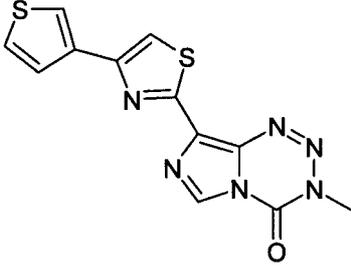
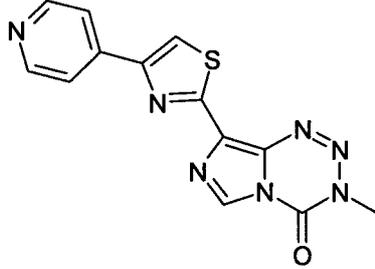
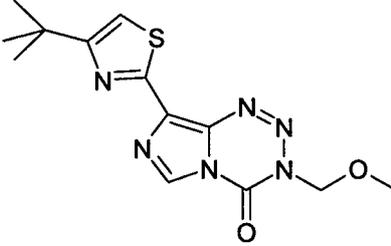
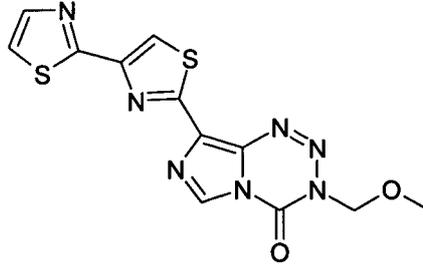
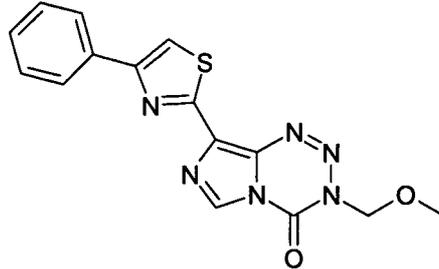
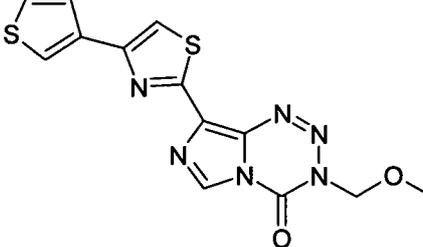
(A1-73) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

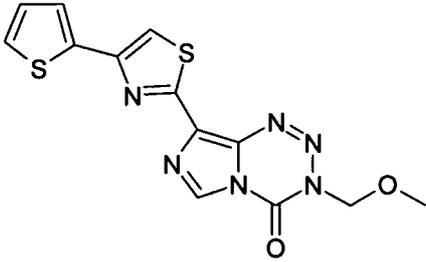
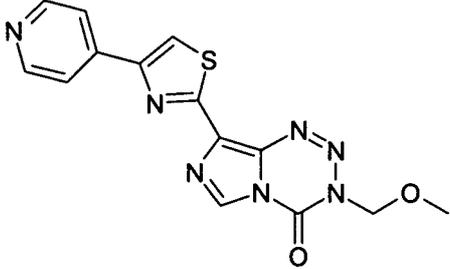
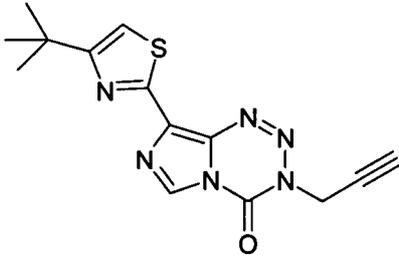
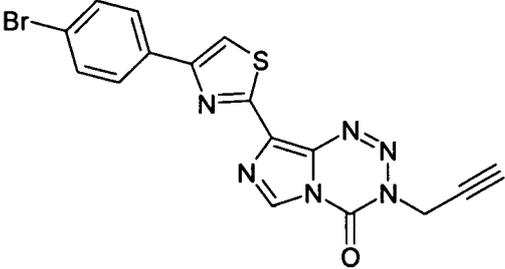
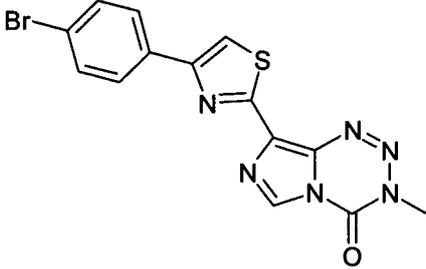
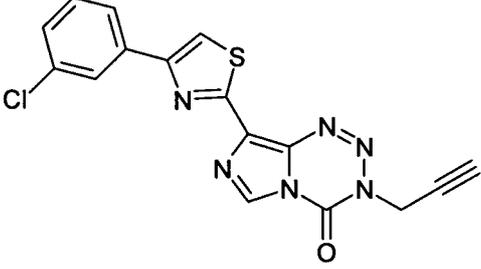
5 (A1-74) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A1-47) a (A1-51), en el que cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, iPr, -nBu, -sBu, -iBu o -tBu.

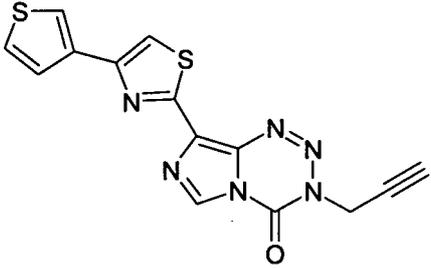
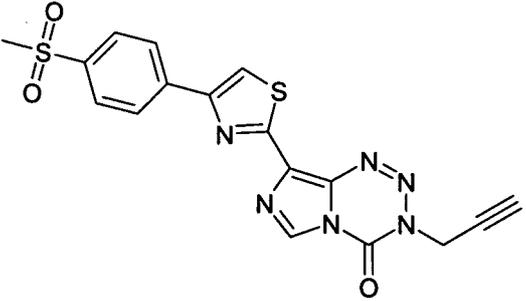
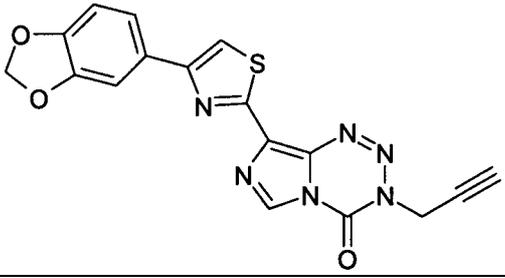
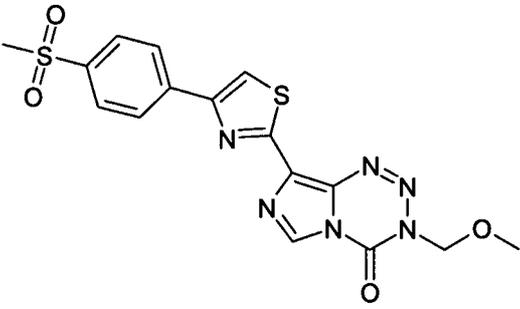
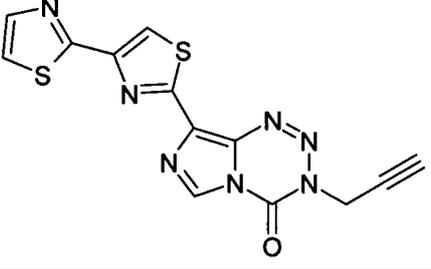
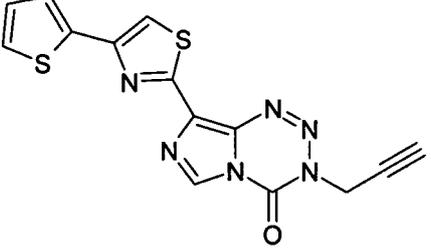
(A1-75) Un compuesto de acuerdo con (A1-1) seleccionado entre los siguientes compuestos y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

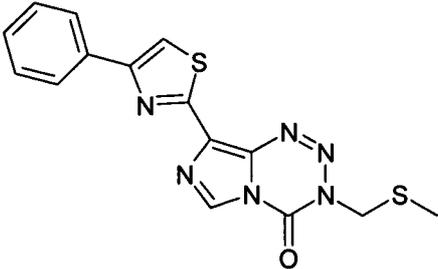
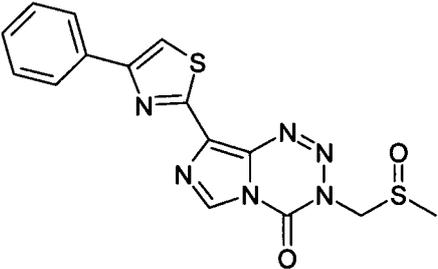
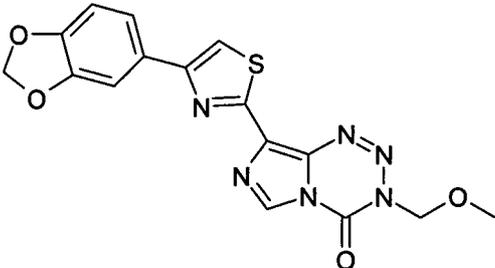
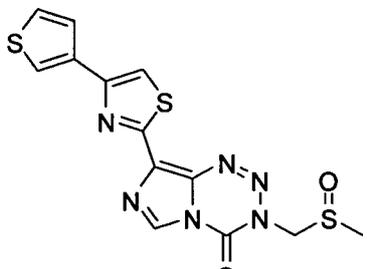
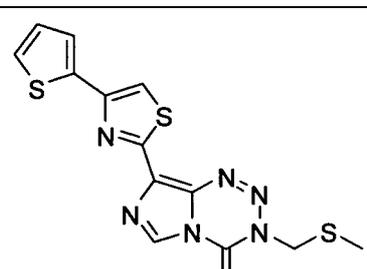
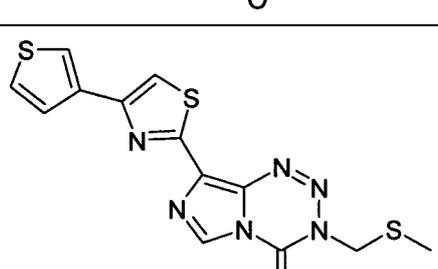
Código n.º	Estructura
WW-001	
WW-002	
WW-003	
WW-004	
WW-005	

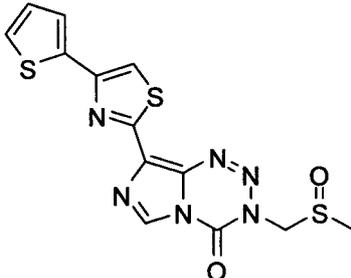
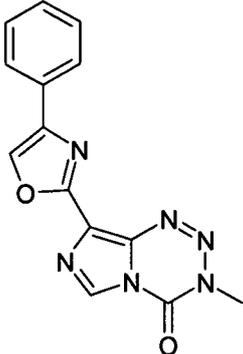
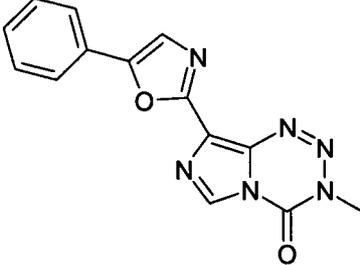
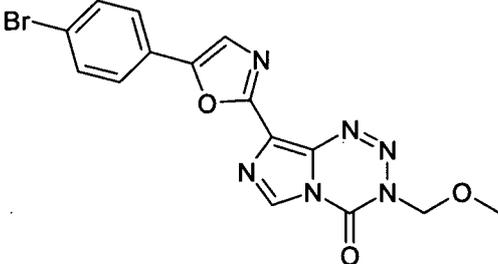
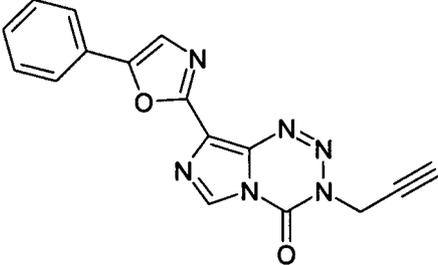
WW-006	
WW-007	
WW-008	
WW-009	
WW-010	
WW-011	

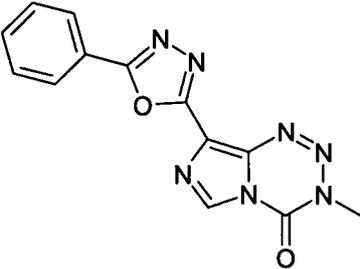
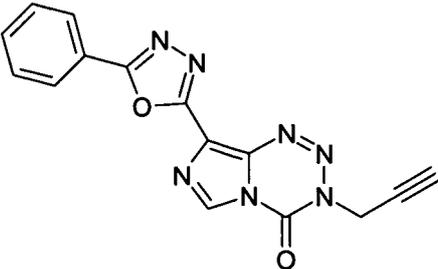
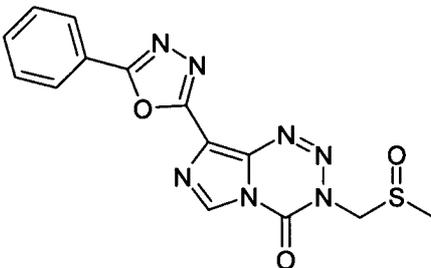
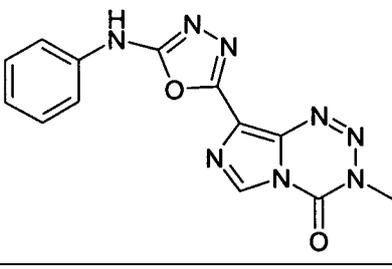
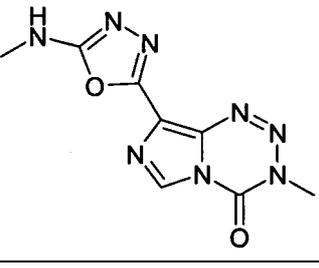
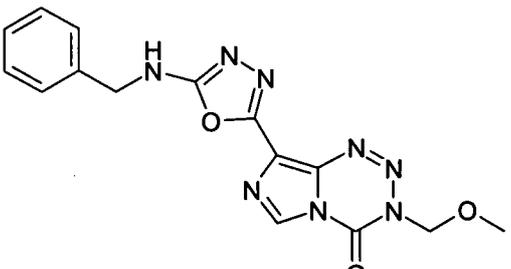
WW-012	
WW-013	
WW-014	
WW-015	
WW-016	
WW-017	

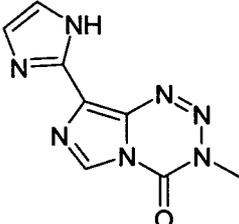
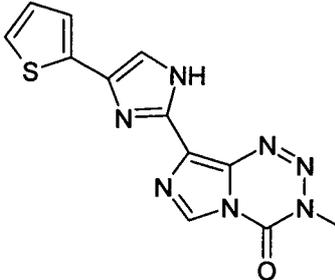
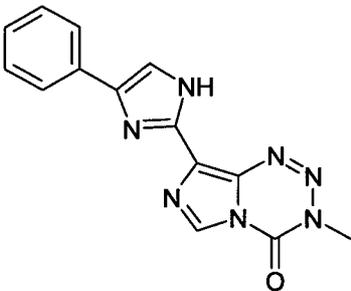
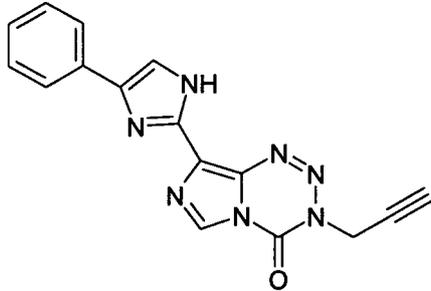
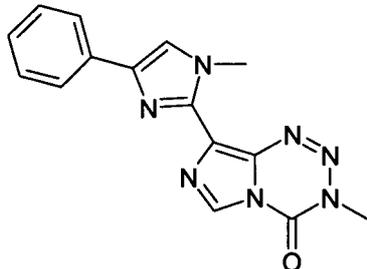
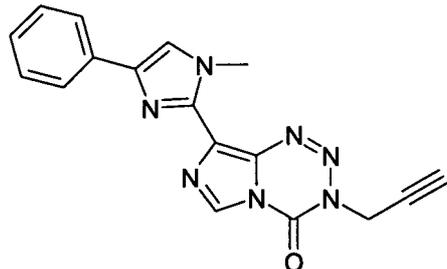
WW-018	
WW-019	
WW-020	
WW-021	
WW-022	
WW-023	

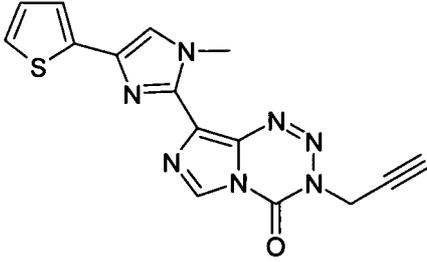
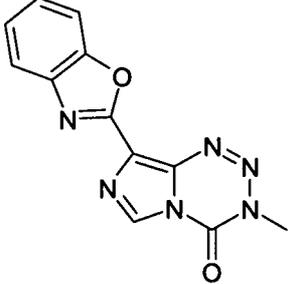
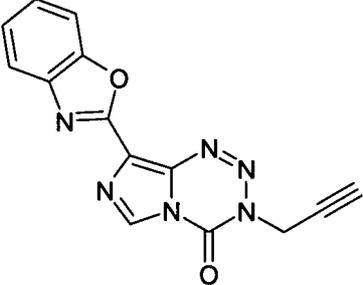
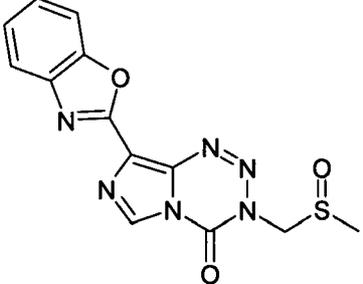
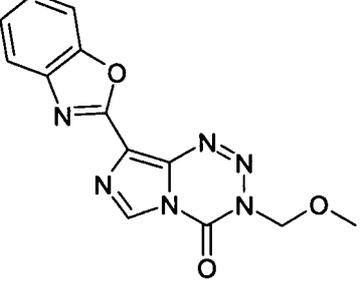
WW-024	
WW-025	
WW-026	
WW-027	
WW-028	
WW-029	

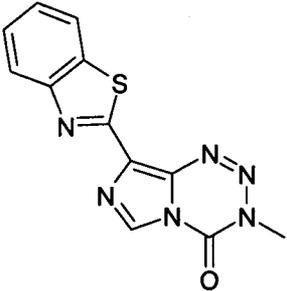
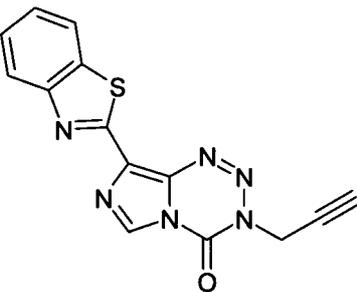
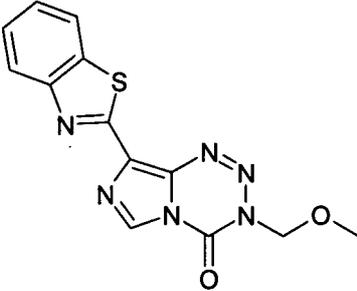
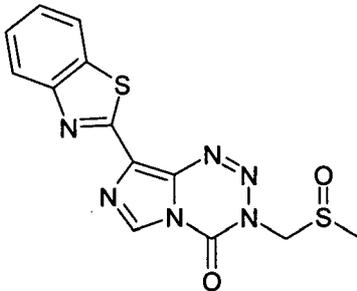
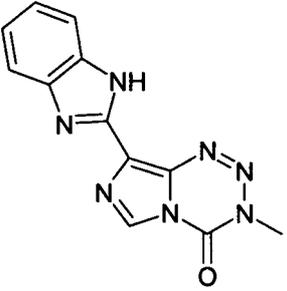
WW-030	
WW-031	
WW-032	
WW-033	
WW-034	
WW-035	

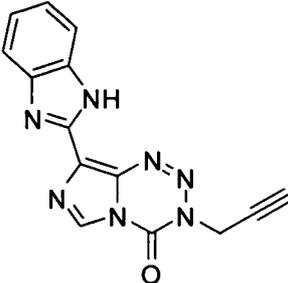
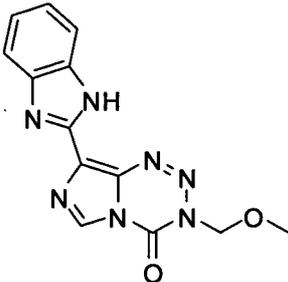
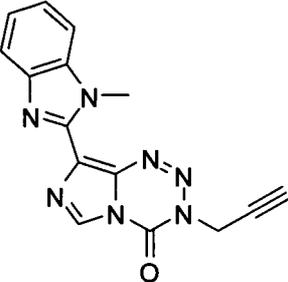
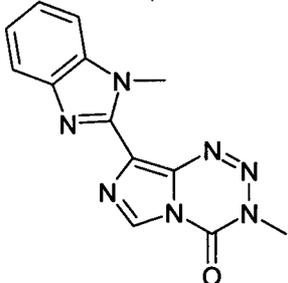
WW-036	
WW-037	
WW-038	
WW-039	
WW-040	

WW-041	
WW-042	
WW-043	
WW-044	
WW-045	
WW-046	

WW-047	
WW-048	
WW-049	
WW-050	
WW-051	
WW-052	

WW-053	
WW-054	
WW-055	
WW-056	
WW-057	

WW-058	
WW-059	
WW-060	
WW-061	
WW-062	

WW-063	
WW-064	
WW-065	
WW-066	

A3. Compuestos de 8-imidamida

(A3-1) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que -A es independientemente -A³.

5 (A3-3) Un compuesto de acuerdo con (A3-1), en el que -A³ es independientemente:

-C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHR^{Z3} o -C(=NH) NR^{Z3}, -C(=NH)-pirrolidino, -C(=NH)-piperidino, -C(=NH)-morfolino, -C(=NH)-piperizino o -C(=NH)-(N-alkil C₁₋₄)-piperizino,

en el que:

10 -R^{Z3} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,

en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,

15 -R^{Z3A}, -CF₃,

-OH, -OR^{Z3A}, -OCF₃,

-SR^{Z3A},

-NH₂, -NHR^{Z3A}, -NR^{Z3A}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alkil C₁₋₄)-piperizino,

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z3A},

20 -C(=O)R^{Z3A},

-OC(=O)R^{Z3A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z3A}, -C(=O)NR^{Z3A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Z3A}, -NR^{Z3A}C(=O)R^{Z3A},
 5 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z3A}, -OC(=O)NR^{Z3A2}, -OC(=O)-pirrolidino, -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Z3A}, -NR^{Z3A}C(=O)OR^{Z3A},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z3A}, -NHC(=O)NR^{Z3A2}, -NHC(=O)-pirrolidino, -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino, -NHC(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 10 -NO₂ y -CN,
 en el que cada -R^{Z3A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z3B}, -CF₃, -OH, -OR^{Z3B}, y -OCF₃, en el que cada -R^{Z3B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

15 (A3-4) Un compuesto de acuerdo con (A3-3), en el que -A³ es independientemente -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHR^{Z3} o -C(=NH)NR^{Z32}.

(A3-5) Un compuesto de acuerdo con (A3-3), en el que -A³ es independientemente -C(=NH)NH₂ o -C(=NH)NHR^{Z3}.

(A3-6) Un compuesto de acuerdo con (A3-3), en el que -A³ es independientemente -C(=NH)NHR^{Z3}.

20 (A3-7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A3-3) a (A3-6), en el que -R^{Z3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

25 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z3A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Z3A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Z3A}, -NR^{Z3A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z3A},
 30 -C(=O)R^{Z3A},
 -OC(=O)R^{Z3A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z3A}, -C(=O)NR^{Z3A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Z3A}, -NR^{Z3A}C(=O)R^{Z3A} y
 35 -CN.

(A3-8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A3-3) a (A3-6), en el que -R^{Z3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

40 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z3A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Z3A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Z3A}, -NR^{Z3A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z3A},
 45 -C(=O)R^{Z3A},
 -OC(=O)R^{Z3A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z3A}, -C(=O)NR^{Z3A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 50 -NHC(=O)R^{Z3A}, -NR^{Z3A}C(=O)R^{Z3A} y
 -CN.

(A3-9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A3-3) a (A3-6), en el que -R^{Z3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₄ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

60 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z3A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Z3A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Z3A}, -NR^{Z3A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z3A},
 -C(=O)R^{Z3A},
 -OC(=O)R^{Z3A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z3A}, -C(=O)NR^{Z3A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 65 -NHC(=O)R^{Z3A}, -NR^{Z3A}C(=O)R^{Z3A} y

-CN.

(A3-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A3-3) a (A3-6), en el que $-R^{Z3}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-CH_2$ -heteroarilo C_{5-6} , -Ph o $-CH_2$ -Ph, en el que cada uno de dichos alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{Z3A}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{Z3A}$, $-OCF_3$, $-C(=O)OH$ y $-C(=O)OR^{Z3A}$.

(A3-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A3-3) a (A3-6), en el que $-R^{Z3}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, -Ph o $-CH_2$ -Ph, en el que cada uno de dichos alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{Z3A}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{Z3A}$, $-OCF_3$, $-C(=O)OH$ y $-C(=O)OR^{Z3A}$.

(A3-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A3-3) a (A3-6), en el que $-R^{Z3}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, -Ph o $-CH_2$ -Ph, en el que cada uno de dichos alquilo C_{1-4} y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{Z3A}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{Z3A}$, $-OCF_3$, $-C(=O)OH$ y $-C(=O)OR^{Z3A}$.

(A3-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A3-3) a (A3-6), en el que $-R^{Z3}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, -Ph o $-CH_2$ -Ph.

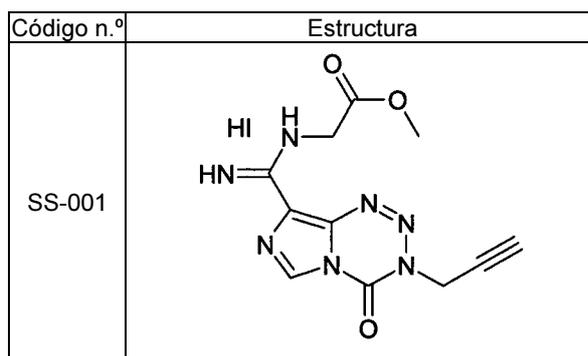
(A3-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A3-3) a (A3-6), en el que cada $-R^{Z3}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado o cicloalquilo C_{3-6} saturado.

(A3-15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A3-3) a (A3-6), en el que cada $-R^{Z3}$, si está presente, es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado.

(A3-16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A3-3) a (A3-6), en el que cada $-R^{Z3}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

(A3-17) Un compuesto de acuerdo con (A3-3) en el que $-A^3$ es independientemente $-C(=NH)-NH-CH_2-C(=O)OMe$.

(A3-18) Un compuesto de acuerdo con (A3-3) seleccionado entre el siguiente compuesto y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



A4. Compuestos de 8-hidroxiato

(A4-1) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que -A es independientemente $-A^4$.

(A4-2) Un compuesto de acuerdo con (A4-1), en el que $-A^4$ es independientemente ácido hidroxámico o hidroxamato.

(A4-3) Un compuesto de acuerdo con (A4-1), en el que $-A^4$ es independientemente:

$-C(=O)-NH-OH$, $-C(=O)-NR^{Z4}-OH$, $-C(=O)-NH-OR^{Z4}$, $-C(=O)-NR^{Z4}-OR^{Z4}$,
en el que:

$-R^{Z4}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-CH_2$ -heteroarilo C_{5-6} , -Ph o $-CH_2$ -Ph,

en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} y -Ph está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,
 $-R^{Z4A}$, $-CF_3$,
 -OH, $-OR^{Z4A}$, $-OCF_3$,
 $-SR^{Z4A}$
 $-NH_2$, $-NHR^{Z4A}$, $-NR^{Z4A}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{Z4A}$,
 $-C(=O)R^{Z4A}$
 $-OC(=O)R^{Z4A}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{Z4A}$, $-C(=O)NR^{Z4A}_2$, $-C(=O)$ -pirrolidino, $-C(=O)$ -piperidino, $-C(=O)$ -morfolino, $-C(=O)$ -piperizino, $-C(=O)$ -(*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-NHC(=O)R^{Z4A}$, $-NR^{Z4A}C(=O)R^{Z4A}$,

-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z4A}, -OC(=O)NR^{Z4A}₂, -OC(=O)-pirrolidino, -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -NHC(=O)OH, NHC(=O)OR^{Z4A}, -NR^{Z4A}C(=O)OR^{Z4A}, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z4A}, -NHC(=O)NR^{Z4A}₂, -NHC(=O)-pirrolidino, -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino, -NHC(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -NO₂ y -CN,

en el que cada -R^{Z4A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,

en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z4B}, -CF₃, -OH, -OR^{Z4B}, y -OCF₃, en el que cada -R^{Z4B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

(A4-4) Un compuesto de acuerdo con (A4-3), en el que -A⁴ es independientemente -C(=O)-NH-OH o -C(=O)-NH-OR^{Z4}.

(A4-5) Un compuesto de acuerdo con (A4-3), en el que -A⁴ es independientemente -C(=O)-NH-OR^{Z4}.

(A4-6) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A4-3) a (A4-5), en el que -R^{Z4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z4A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z4A}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{Z4A}, -NR^{Z4A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z4A}, -C(=O)R^{Z4A}, -OC(=O)R^{Z4A}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z4A}, -C(=O)NR^{Z4A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -NHC(=O)R^{Z4A}, -NR^{Z4A}C(=O)R^{Z4A} y -CN.

(A4-7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A4-3) a (A4-5), en el que -R^{Z4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z4A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z4A}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{Z4A}, -NR^{Z4A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z4A}, -C(=O)R^{Z4A}, -OC(=O)R^{Z4A}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z4A}, -C(=O)NR^{Z4A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -NHC(=O)R^{Z4A}, -NR^{Z4A}C(=O)R^{Z4A} y -CN.

(A4-8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A4-3) a (A4-5), en el que -R^{Z4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z4A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z4A}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{Z4A}, -NR^{Z4A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z4A}, -C(=O)R^{Z4A}, -OC(=O)R^{Z4A}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z4A}, -C(=O)NR^{Z4A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -NHC(=O)R^{Z4A}, -NR^{Z4A}C(=O)R^{Z4A} y -CN.

(A4-9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A4-3) a (A4-5), en el que -R^{Z4}, si está presente, es

independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z4A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z4A} y -OCF₃.

5 (A4-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A4-3) a (A4-5), en el que -R^{Z4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z4A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z4A} y -OCF₃.

10 (A4-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A4-3) a (A4-5), en el que -R^{Z4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z4A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z4A} y -OCF₃.

(A4-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A4-3) a (A4-5), en el que -R^{Z4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph.

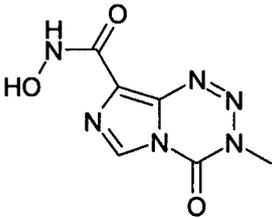
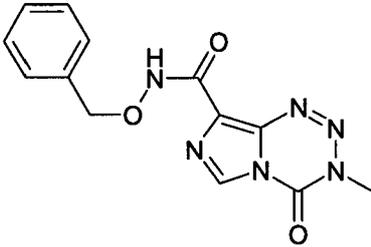
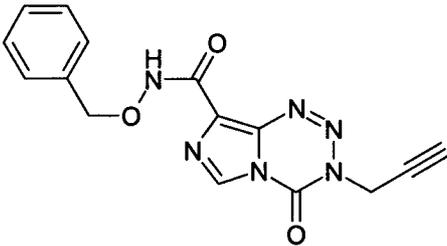
(A4-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A4-3) a (A4-5), en el que -R^{Z4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph.

15 (A4-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A4-3) a (A4-5), en el que -R^{Z4}, si está presente, es independientemente -Ph o -CH₂Ph.

(A4-15) Un compuesto de acuerdo con (A4-3), en el que -A⁴ es independientemente -C(=O)-NH-OH.

(A4-16) Un compuesto de acuerdo con (A4-3), en el que -A⁴ es independientemente -C(=O)-NH-O-CH₂-Ph.

20 (A4-17) Un compuesto de acuerdo con (A4-3) seleccionado entre los siguientes compuestos y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Código n.º	Estructura
RR-001	
RR-002	
RR-003	

A6. Compuestos de alqueno C-8

25 (A6-1) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que -A es independientemente -A⁶.

(A6-3) Un compuesto de acuerdo con (A6-1), en el que -A⁶ es independientemente -L⁶-R^{Z6}, en el que:

-L⁶- es independientemente alqueno C₂₋₆ alifático y
-R^{Z6} es independientemente heteroarilo C₅₋₆ o -Ph,

30 en el que cada uno de dichos heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

35 -F, -Cl, -Br, -I,
-R^{Z6A}, -CF₃,
-OH, -OR^{Z6A}, -OCF₃,

- SR^{Z6A},
 -NH₂, -NHR^{Z6A}, -NR^{Z6A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z6A},
 -C(=O)R^{Z6A},
 5 -OC(=O)R^{Z6A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z6A}, -C(=O)NR^{Z6A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-
 piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Z6A}, -NR^{Z6A}C(=O)R^{Z6A},
 10 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z6A}, -OC(=O)NR^{Z6A}₂, -OC(=O)-pirrolidino, -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -
 OC(=O)-piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Z6A}, -NR^{Z6A}C(=O)OR^{Z6A}
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z6A}, -NHC(=O)NR^{Z6A}₂, -NHC(=O)-pirrolidino, -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-
 morfolino, -NHC(=O)-piperizino, -NHC(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NO₂ y -CN,

15 en el que cada -R^{Z6A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z6B}, -CF₃, -OH, -OR^{Z6B} y -OCF₃,

en el que cada -R^{Z6B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

20 (A6-4) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o -Ph, y cada uno de dichos furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y -Ph está opcionalmente sustituido.

25 (A6-5) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente tienilo o -Ph y cada uno de dichos tienilo y -Ph está opcionalmente sustituido.

(A6-6) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente -Ph y dicho -Ph está opcionalmente sustituido.

(A6-7) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente heteroarilo C₅₋₆ o -Ph, en el que cada uno de dichos heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

- 30
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z6A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Z6A}, -OCF₃,
 35 -NH₂, -NHR^{Z6A}, -NR^{Z6A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z6A},
 -C(=O)R^{Z6A},
 -OC(=O)R^{Z6A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z6A}, -C(=O)NR^{Z6A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-
 piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 40 -NHC(=O)R^{Z6A}, -NR^{Z6A}C(=O)R^{Z6A} y
 -CN.

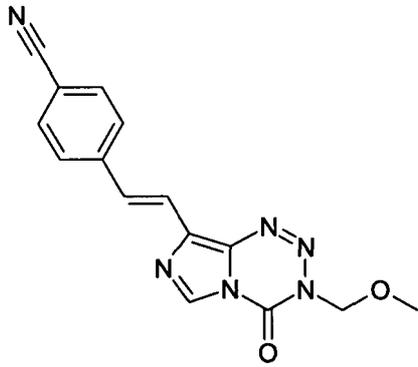
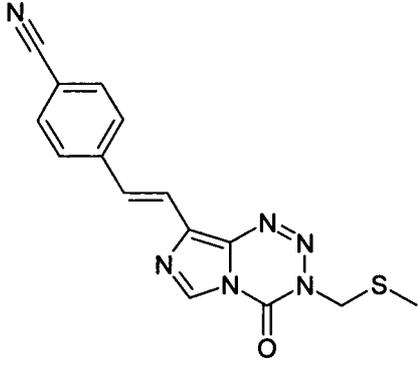
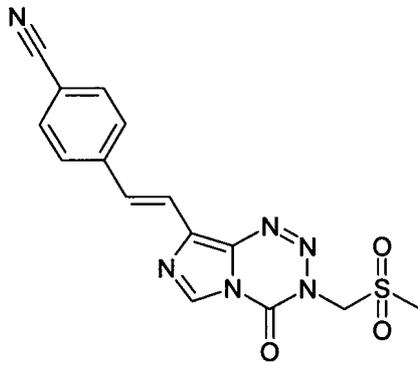
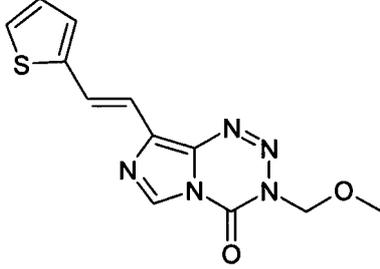
45 (A6-8) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o -Ph, en el que cada uno de dichos furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

- 50
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z6A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Z6A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Z6A}, -NR^{Z6A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z6A},
 -C(=O)R^{Z6A},
 55 -OC(=O)R^{Z6A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z6A}, -C(=O)NR^{Z6A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-
 piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Z6A}, -NR^{Z6A}C(=O)R^{Z6A} y
 -CN.

60 (A6-9) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente tienilo o -Ph, en el que cada uno de dichos tienilo y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

- 65
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z6A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Z6A}, -OCF₃,

- NH₂, -NHR^{Z6A}, -NR^{Z6A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z6A}, -C(=O)R^{Z6A}, -OC(=O)R^{Z6A},
- 5 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z6A}, -C(=O)NR^{Z6A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -NHC(=O)R^{Z6A}, -NR^{Z6A}C(=O)R^{Z6A} y -CN.
- 10 (A6-10) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente -Ph, en donde dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:
- F, -Cl, -Br, -I,
-R^{Z6A}, -CF₃,
- 15 -OH, -OR^{Z6A}, -OCF₃,
-NH₂, -NHR^{Z6A}, -NR^{Z6A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z6A}, -C(=O)R^{Z6A}, -OC(=O)R^{Z6A},
- 20 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z6A}, -C(=O)NR^{Z6A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino, -NHC(=O)R^{Z6A}, -NR^{Z6A}C(=O)R^{Z6A} y -CN.
- 25 (A6-11) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente heteroarilo C₅₋₆ o -Ph, en el que cada uno de dichos heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z6A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z6A}, -OCF₃ y -CN
- (A6-12) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o
- 30 -Ph, en el que cada uno de dichos furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z6A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z6A}, -OCF₃ y -CN.
- (A6-13) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente tienilo o -Ph, en el que cada uno de dichos tienilo y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z6A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z6A}, -OCF₃ y -CN.
- 35 (A6-14) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente -Ph, en donde dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z6A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z6A}, -OCF₃ y -CN.
- (A6-15) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente heteroarilo C₅₋₆ o -Ph, en el que cada uno de dichos heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con -CN.
- 40 (A6-16) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -R^{Z6} es independientemente -Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con -CN.
- (A6-17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A6-3) a (A6-16), en el que -L⁶- es independientemente alqueno C₂₋₄ alifático.
- 45 (A6-18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A6-3) a (A6-16), en el que -L⁶- es independientemente -CH=CH-.
- (A6-19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (A6-3) a (A6-16), en el que -L⁶- es independientemente *trans* -CH=CH-.
- (A6-20) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -A⁶ es independientemente -CH=CH-tienilo.
- 50 (A6-21) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -A⁶ es independientemente -CH=CH-(ciano-fenilo).
- (A6-22) Un compuesto de acuerdo con (A6-3), en el que -A⁶ es independientemente -CH=CH-(para-ciano-fenilo).
- (A6-23) Un compuesto de acuerdo con (A6-3) seleccionado entre los siguientes compuestos y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Código n.º	Estructura
MM-001	
MM-002	
MM-003	
MM-004	

B1. Compuestos de 3-alkilo

- 5 (B1-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que -B es independientemente -B¹.
- (B1-2) Un compuesto de acuerdo con (B1-1), en el que -B¹ es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado.
- 10 (B1-3) Un compuesto de acuerdo con (B1-2), en el que -B¹ es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, pero no es -Me.

(B1-4) Un compuesto de acuerdo con (B1-2), en el que $-B^1$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

(B1-5) Un compuesto de acuerdo con (B1-2), en el que $-B^1$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, pero no es $-Me$.

(B1-6) Un compuesto de acuerdo con (B1-2), en el que $-B^1$ es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, iPr , $-nBu$, $-iBu$ o $-tBu$.

(B1-7) Un compuesto de acuerdo con (B1-2), en el que $-B^1$ es independientemente $-Et$, $-nPr$, iPr , $-nBu$, $-iBu$ o $-tBu$.

(B1-8) Un compuesto de acuerdo con (B1-2), en el que $-B^1$ es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$ o iPr .

(B1-9) Un compuesto de acuerdo con (B1-2), en el que $-B^1$ es independientemente $-Et$, $-nPr$ o iPr .

(B1-10) Un compuesto de acuerdo con (B1-2), en el que $-B^1$ es independientemente $-Me$ o $-Et$.

(B1-11) Un compuesto de acuerdo con (B1-2), en el que $-B^1$ es independientemente $-Me$.

(B1-12) Un compuesto de acuerdo con (B1-2), en el que $-B^1$ es independientemente $-Et$.

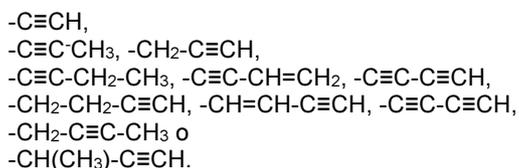
B2. Compuestos de 3-alquilo

(B2-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que $-B$ es independientemente $-B^2$.

(B2-2) Un compuesto de acuerdo con (B2-1), en el que $-B^2$ es independientemente alquilo C_{2-6} alifático.

(B2-3) Un compuesto de acuerdo con (B2-2), en el que $-B^2$ es independientemente alquilo C_{3-5} alifático. Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático (es decir, un grupo que tiene solamente átomos de carbono y átomos de hidrógeno) que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono.

(B2-4) Un compuesto de acuerdo con (B2-2), en el que $-B^2$ es independientemente:



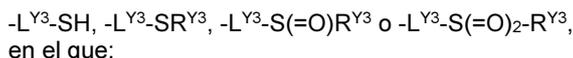
(B2-5) Un compuesto de acuerdo con (B2-2), en el que $-B^2$ es independientemente $-CH_2-C\equiv CH$.

B3. Compuestos de 3-azufre-alquilo

(B3-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que $-B$ es independientemente $-B^3$.

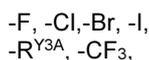
(B3-2) Un compuesto de acuerdo con (B3-1), en el que $-B^3$ es independientemente mercapto-alquilo C_{1-4} , sulfanil-alquilo C_{1-4} , sulfinil-alquilo C_{1-4} o sulfonil-alquilo C_{1-4} .

(B3-3) Un compuesto de acuerdo con (B3-1), en el que $-B^3$ es independientemente:



$-L^{Y^3}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado y
 $-R^{Y^3}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-CH_2$ -heteroarilo C_{5-6} , $-Ph$ o $-CH_2-Ph$,

en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:



-OH, -OR^{Y3A}, -OCF₃,
 -SR^{Y3A},
 -NH₂, -NHR^{Y3A}, -NR^{Y3A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y3A},
 5 -C(=O)R^{Y3A},
 -OC(=O)R^{Y3A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y3A}, -C(=O)NR^{Y3A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -
 C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y3A}, -NR^{Y3A}C(=O)R^{Y3A},
 10 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Y3A}, -OC(=O)NR^{Y3A}₂, -OC(=O)-pirrolidino, -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-
 morfolino, -OC(=O)-piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Y3A}, -NR^{Y3A}C(=O)OR^{Y3A},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Y3A}, -NHC(=O)NR^{Y3A}₂, -NHC(=O)-pirrolidino, -NHC(=O)-piperidino, -
 15 -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino, -NHC(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NO₂ y -CN,

en el que cada -R^{Y3A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -
 CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más
 20 grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y3B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y3B} y -OCF₃, en el que cada -R^{Y3B} es
 independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

- (B3-4) Un compuesto de acuerdo con (B3-3), en el que -B³ es independientemente -L^{Y3}-SH o -L^{Y3}-S-R^{Y3}.
- (B3-5) Un compuesto de acuerdo con (B3-3), en el que -B³ es independientemente -L^{Y3}-SH.
- 25 (B3-6) Un compuesto de acuerdo con (B3-3), en el que -B³ es independientemente -L^{Y3}-S-R^{Y3}.
- (B3-7) Un compuesto de acuerdo con (B3-3), en el que -B³ es independientemente -L^{Y3}-S(=O)-R^{Y3} o -L^{Y3}-S(=O)₂-
 R^{Y3}.
- 30 (B3-8) Un compuesto de acuerdo con (B3-3), en el que -B³ es independientemente -L^{Y3}-S(=O)-R^{Y3}.
- (B3-9) Un compuesto de acuerdo con (B3-3), en el que -B³ es independientemente -L^{Y3}-S(=O)₂-R^{Y3}.
- 35 (B3-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-9), en el que -L^{Y3}- es independientemente
 alquileno C₁₋₃ alifático saturado.
- (B3-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-9), en el que -L^{Y3}- es independientemente
 40 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-.
- (B3-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-9), en el que -L^{Y3}- es independientemente
 -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.
- 45 (B3-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-9), en el que -L^{Y3}- es independientemente
 -CH₂- o -CH₂CH₂-.
- (B3-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-9), en el que -L^{Y3}- es independientemente
 -CH₂CH₂-.
- 50 (B3-15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-9), en el que -L^{Y3}- es independientemente
 -CH₂-.
- (B3-16) Un compuesto de acuerdo con cualquiera uno de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es
 55 independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno
 de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido.
- (B3-17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es
 independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente
 60 sustituido.
- (B3-18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es
 independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C<sub>5-
 6</sub>, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente
 65 sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:
- F, -Cl, -Br, -I,

5
 10
 -R^{Y3A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y3A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y3A}, -NR^{Y3A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y3A},
 -C(=O)R^{Y3A},
 -OC(=O)R^{Y3A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y3A}, -C(=O)NR^{Y3A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-
 piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y3A}, -NR^{Y3AC}(=O)R^{Y3A} y
 -CN.

15
 (B3-19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

20
 25
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y3A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y3A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y3A}, -NR^{Y3A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y3A},
 -C(=O)R^{Y3A},
 -OC(=O)R^{Y3A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y3A}, -C(=O)NR^{Y3A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-
 piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y3A}, -NR^{Y3AC}(=O)R^{Y3A} y
 -CN.

30
 (B3-20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

35
 40
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y3A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y3A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y3A}, -NR^{Y3A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y3A},
 -C(=O)R^{Y3A},
 -OC(=O)R^{Y3A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y3A}, -C(=O)NR^{Y3A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-
 piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y3A}, -NR^{Y3AC}(=O)R^{Y3A} y
 -CN.

45
 (B3-21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y3A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y3A} y -OCF₃.

50
 (B3-22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y3A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y3A} y -OCF₃.

55
 (B3-23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y3A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y3A} y -OCF₃.

60
 (B3-24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

(B3-25) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu o -tBu.

65
 (B3-26) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que -R^{Y3}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(B3-27) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que $-R^{Y3}$, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

5 (B3-28) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B3-3) a (B3-15), en el que $-R^{Y3}$, si está presente, es independientemente -Me.

(B3-29) Un compuesto de acuerdo con (B3-3), en el que $-B^3$ es independientemente $-\text{CH}_2\text{-S-Me}$, $-\text{CH}_2\text{-S(=O)-Me}$ o $-\text{CH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-Me}$.

10 (B3-30) Un compuesto de acuerdo con (B3-3), en el que $-B^3$ es independientemente $-\text{CH}_2\text{-S-Me}$.

(B3-31) Un compuesto de acuerdo con (B3-3), en el que $-B^3$ es independientemente $-\text{CH}_2\text{-S(=O)-Me}$.

15 (B3-32) Un compuesto de acuerdo con (B3-3), en el que $-B^3$ es independientemente $-\text{CH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-Me}$.

B4. Compuestos de 3-oxígeno-alkilo

(B4-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que -B es independientemente $-B^4$.

20 (B4-2) Un compuesto de acuerdo con (B4-1), en el que $-B^4$ es independientemente hidroxi-alkilo C_{1-4} o éter-alkilo C_{1-4} .

(B4-3) Un compuesto de acuerdo con (B4-1), en el que $-B^4$ es independientemente:

25 $-\text{L}^{Y4}\text{-OH}$ o $-\text{L}^{Y4}\text{-OR}^{Y4}$,
en el que:

30 $-\text{L}^{Y4}$ es independientemente alkileno C_{1-4} alifático saturado, y
 $-\text{R}^{Y4}$ es independientemente alkilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalkilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-\text{CH}_2\text{-heteroarilo}$ C_{5-6} , -Ph o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$,

en el que cada uno de dichos cicloalkilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} y -Ph está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

35 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,
 $-\text{R}^{Y4A}$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{Y4A}$, $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{SR}^{Y4A}$,
40 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{Y4A}$, $-\text{NR}^{Y4A}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alkil C_{1-4})-piperizino,
 $-\text{C(=O)OH}$, $-\text{C(=O)OR}^{Y4A}$,
 $-\text{C(=O)R}^{Y4A}$,
 $-\text{OC(=O)R}^{Y4A}$,
45 $-\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{C(=O)NHR}^{Y4A}$, $-\text{C(=O)NR}^{Y4A}_2$, $-\text{C(=O)-pirrolidino}$, $-\text{C(=O)-piperidino}$, $-\text{C(=O)-morfolino}$, $-\text{C(=O)-piperizino}$, $-\text{C(=O)-(N-alkil C}_{1-4}\text{)-piperizino}$,
 $-\text{NHC(=O)R}^{Y4A}$, $-\text{NR}^{Y4A}\text{C(=O)R}^{Y4A}$,
 $-\text{OC(=O)NH}_2$, $-\text{OC(=O)NHR}^{Y4A}$, $-\text{OC(=O)NR}^{Y4A}_2$, $-\text{OC(=O)-pirrolidino}$, $-\text{OC(=O)-piperidino}$, $-\text{OC(=O)-morfolino}$, $-\text{OC(=O)-piperizino}$, (*N*-alkil C_{1-4})-piperizino,
50 $-\text{NHC(=O)OH}$, $-\text{NHC(=O)OR}^{Y4A}$, $-\text{NR}^{Y4A}\text{C(=O)OR}^{Y4A}$,
 $-\text{NHC(=O)NH}_2$, $-\text{NHC(=O)NHR}^{Y4A}$, $-\text{NHC(=O)NR}^{Y4A}_2$, $-\text{NHC(=O)-pirrolidino}$, $-\text{NHC(=O)-piperidino}$, $-\text{NHC(=O)-morfolino}$, $-\text{NHC(=O)-piperizino}$, $-\text{NHC(=O)-(N-alkil C}_{1-4}\text{)-piperizino}$
 $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$,

55 en el que cada $-\text{R}^{Y4A}$ es independientemente alkilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalkilo C_{3-6} saturado, -Ph o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, en el que cada uno de dichos cicloalkilo C_{3-6} y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{Y4B}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{Y4B}$ y $-\text{OCF}_3$, en el que cada $-\text{R}^{Y4B}$ es independientemente alkilo C_{1-4} alifático saturado.

(B4-4) Un compuesto de acuerdo con (B4-3), en el que $-B^4$ es independientemente $-\text{L}^{Y4}\text{-OH}$.

60 (B4-5) Un compuesto de acuerdo con (B4-3), en el que $-B^4$ es independientemente $-\text{L}^{Y4}\text{-OR}^{Y4}$.

(B4-6) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-5), en el que $-\text{L}^{Y4}$ es independientemente alkileno C_{1-3} alifático saturado.

65 (B4-7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-5), en el que $-\text{L}^{Y4}$ es independientemente

CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-

(B4-8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-5), en el que -L^{Y4}- es independientemente -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.

5

(B4-9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-5), en el que -L^{Y4}- es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-.

(B4-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-5), en el que -L^{Y4}- es independientemente -CH₂CH₂-.

10

(B4-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-5), en el que -L^{Y4}- es independientemente -CH₂-.

(B4-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido.

15

(B4-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido.

20

(B4-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

25

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y4A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y4A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y4A}, -NR^{Y4A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y4A},
 -C(=O)R^{Y4A},
 -OC(=O)R^{Y4A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y4A}, -C(=O)NR^{Y4A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y4A}, -NR^{Y4AC}(=O)R^{Y4A} y
 -CN.

30

35

(B4-15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el -R^{Y4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

40

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y4A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y4A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y4A}, -NR^{Y4A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y4A},
 -C(=O)R^{Y4A},
 -OC(=O)R^{Y4A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y4A}, -C(=O)NR^{Y4A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y4A}, -NR^{Y4AC}(=O)R^{Y4A} y
 -CN.

45

50

55

(B4-16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

60

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y4A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y4A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y4A}, -NR^{Y4A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y4A},
 -C(=O)R^{Y4A},

65

-OC(=O)R^{Y4A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y4A}, -C(=O)NR^{Y4A}₂, -C(=O)-pírrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y4A}, -NR^{Y4A}AC(=O)R^{Y4A} y
 -CN.

5

(B4-17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y4A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y4A} y -OCF₃.

10

(B4-18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y4A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y4A} y -OCF₃.

15

(B4-19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y4A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y4A} y -OCF₃.

20

(B4-20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

25

(B4-21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu o -tBu.

(B4-22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

30

(B4-23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en donde -R^{Y4}, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(B4-24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B4-3) a (B4-11), en el que -R^{Y4}, si está presente, es independientemente -Me.

35

(B4-25) Un compuesto de acuerdo con (B4-3), en el que -B⁴ es independientemente -CH₂-O-Me.

B5. Compuestos de 3-aril-alquilo

40

(B5-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que -B es independientemente -B⁵.

(B5-3) Un compuesto de acuerdo con (B5-1), en el que -B⁵ es independientemente -L^{Y5}-Ar^{Y5}, en el que:

45

-L^{Y5} es independientemente alquilenilo C₁₋₄ alifático saturado y
 -Ar^{Y5} es independientemente heteroarilo C₅₋₆ o -Ph,

en el que cada uno de dichos heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

50

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y5A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y5A}, -OCF₃,
 -SR^{Y5A},
 -NH₂, -NHR^{Y5A}, -NR^{Y5A}₂, pírrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y5A},
 -C(=O)R^{Y5A},
 -OC(=O)R^{Y5A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y5A}, -C(=O)NR^{Y5A}₂, -C(=O)-pírrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y5A}, -NR^{Y5A}AC(=O)R^{Y5A},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Y5A}, -OC(=O)NR^{Y5A}₂, -OC(=O)-pírrolidino, -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino,
 -OC(=O)-piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Y5A}, -NR^{Y5A}AC(=O)OR^{Y5A},

55

60

65

-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Y5A}, -NHC(=O)NR^{Y5A2}, -NHC(=O)-pirrolidino, -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino, -NHC(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino, -NO₂ y -CN,

5 en el que cada -R^{Y5A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₈ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y5B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y5B} y -OCF₃, en el que cada -R^{Y5B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

10 (B5-4) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-5), en el que -L^{Y5}- es independientemente alquileo C₁₋₃ alifático saturado.

(B5-5) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-5), en el que -L^{Y5}- es independientemente alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

15 (B5-6) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-5), en el que -L^{Y5}- es independientemente -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-.

20 (B5-7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-5), en el que -L^{Y5}- es independientemente -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-.

(B5-8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-5), en el que -L^{Y5}- es independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-.

25 (B5-9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-5), en el que -L^{Y5}- es independientemente -CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-.

(B5-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-5), en el que -L^{Y5}- es independientemente -CH(CH₃)-.

30 (B5-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-5), en el que -L^{Y5}- es independientemente -CH(CH₂CH₃)-.

35 (B5-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-5), en el que -L^{Y5}- es independientemente -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂- o -CH₂CH(CH₃)-.

(B5-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-5), en el que -L^{Y5}- es independientemente -CH₂CH₂-.

40 (B5-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-13), en el que -Ar^{Y5} es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o -Ph, en el que cada uno de dichos furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y -Ph está opcionalmente sustituido.

45 (B5-15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-13), en el que -Ar^{Y5} es independientemente -Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido.

50 (B5-16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-13), en el que -Ar^{Y5} es independientemente heteroarilo C₅₋₆ o -Ph, en el que cada uno de dichos heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,
-R^{Y5A}, -CF₃,
55 -OH, -OR^{Y5A}, -OCF₃,
-NH₂, -NHR^{Y5A}, -NR^{Y5A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y5A},
-C(=O)R^{Y5A},
-OC(=O)R^{Y5A},
60 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y5A}, -C(=O)NR^{Y5A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-NHC(=O)R^{Y5A}, -NR^{Y5AC}(=O)R^{Y5A} y
-CN.

65 (B5-17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-13), en el que -Ar^{Y5} es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,

tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o -Ph, en el que cada uno de dichos furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

- 5
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y5A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y5A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y5A}, -NR^{Y5A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 10 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y5A},
 -C(=O)R^{Y5A},
 -OC(=O)R^{Y5A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y5A}, -C(=O)NR^{Y5A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-
 piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 15 -NHC(=O)R^{Y5A}, -NR^{Y5A}C(=O)R^{Y5A} y
 -CN.

(B5-18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-13), en el que -Ar^{Y5} es independientemente -Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

- 20
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y5A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y5A}, -OCF₃,
 25 -NH₂, -NHR^{Y5A}, -NR^{Y5A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y5A},
 -C(=O)R^{Y5A},
 -OC(=O)R^{Y5A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y5A}, -C(=O)NR^{Y5A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-
 30 piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y5A}, -NR^{Y5A}C(=O)R^{Y5A} y
 -CN.

(B5-19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-13), en el que -Ar^{Y5} es independientemente heteroarilo C₅₋₆ o -Ph, en el que cada uno de dichos heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y5A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y5A} y -OCF₃.

(B5-20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-13), en el que -Ar^{Y5} es independientemente -Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y5A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y5A} y -OCF₃.

(B5-21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-13), en el que -Ar^{Y5} es independientemente -Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I y -OR^{Y5A}.

(B5-22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B5-3) a (B5-13), en el que -Ar^{Y5} es independientemente -Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -Br y -OMe.

(B5-23) Un compuesto de acuerdo con (B5-3), en el que -B⁵ es -CH₂-Ph.

B6. Compuestos de 8-acil-alquilo, 8-acido-alquilo y 8-ester-alquilo

(B6-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que -B es independientemente -B⁶.

(B6-2) Un compuesto de acuerdo con (B6-1), en el que -B⁶ es independientemente acil-alquilo C₁₋₆, carboxi-alquilo C₁₋₆, oxiacil-alquilo C₁₋₆ o aciloxi-alquilo C₁₋₆.

(B6-3) Un compuesto de acuerdo con (B6-1), en el que -B⁶ es independientemente:

-L^{Y6}-C(=O)R^{Y6}, -L^{Y6}-C(=O)OH, -L^{Y6}-C(=O)OR^{Y6} o -L^{Y6}-OC(=O)R^{Y6},
 en el que:

-L^{Y6}- es independientemente alquilenos C₁₋₄ alifáticos saturados, y

$-R^{Y6}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-CH_2$ -heteroarilo C_{5-6} , $-Ph$ o $-CH_2-Ph$,

5 en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

10 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-R^{Y6A}$, $-CF_3$,
 $-OH$, $-OR^{Y6A}$, $-OCF_3$,
 $-SR^{Y6A}$,
 $-NH_2$, $-NHR^{Y6A}$, $-NR^{Y6A}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{Y6A}$,
 $-C(=O)R^{Y6A}$,
15 $-OC(=O)R^{Y6A}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{Y6A}$, $-C(=O)NR^{Y6A}_2$, $-C(=O)$ -pirrolidino, $-C(=O)$ -piperidino, $-C(=O)$ -morfolino, $-C(=O)$ -piperizino, $-C(=O)$ -(*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-NHC(=O)R^{Y6A}$, $-NR^{Y6A}C(=O)R^{Y6A}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{Y6A}$, $-OC(=O)NR^{Y6A}_2$, $-OC(=O)$ -pirrolidino, $-OC(=O)$ -piperidino, $-OC(=O)$ -morfolino, $-OC(=O)$ -piperizino, (*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
20 $-NHC(=O)OH$, $-NHC(=O)OR^{Y6A}$, $-NR^{Y6A}C(=O)OR^{Y6A}$,
 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{Y6A}$, $-NHC(=O)NR^{Y6A}_2$, $-NHC(=O)$ -pirrolidino, $-NHC(=O)$ -piperidino, $-NHC(=O)$ -morfolino, $-NHC(=O)$ -piperizino, $-NHC(=O)$ -(*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-NO_2$ y $-CN$,

25 en el que cada $-R^{Y6A}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{Y6B}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{Y6B}$ y $-OCF_3$, en el que cada R^{Y6B} es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

30 (B6-4) Un compuesto de acuerdo con (B6-3), en el que $-B^6$ es independientemente $-L^{Y6}-C(=O)R^{Y6}$.

(B6-5) Un compuesto de acuerdo con (B6-3), en el que $-B^6$ es independientemente $-L^{Y6}-C(=O)OH$, $-L^{Y6}-C(=O)OR^{Y6}$ o $-L^{Y6}-O-C(=O)R^{Y6}$.

35 (B6-6) Un compuesto de acuerdo con (B6-3), en el que $-B^6$ es independientemente $-L^{Y6}-C(=O)OH$ o $-L^{Y6}-C(=O)OR^{Y6}$.

(B6-7) Un compuesto de acuerdo con (B6-3), en el que $-B^6$ es independientemente $-L^{Y6}-C(=O)OH$.

40 (B6-8) Un compuesto de acuerdo con (B6-3), en el que $-B^6$ es independientemente $-L^{Y6}-C(=O)OR^{Y6}$.

(B6-9) Un compuesto de acuerdo con (B6-3), en el que $-B^6$ es independientemente $-L^{Y6}-O-C(=O)R^{Y6}$.

45 (B6-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-9), en el que $-L^{Y6}$ es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado.

(B6-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-9), en el que $-L^{Y6}$ es independientemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ o $-CH(CH_2CH_3)-$.

50 (B6-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-9), en el que $-L^{Y6}$ es independientemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$.

(B6-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-9), en el que $-L^{Y6}$ es independientemente $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

55 (B6-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-9), en el que $-L^{Y6}$ es independientemente $-CH_2CH_2-$.

60 (B6-15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-9), en el que $-L^{Y6}$ es independientemente $-CH_2-$.

(B6-16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que $-R^{Y6}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido.

65 (B6-17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que $-R^{Y6}$, si está presente es

independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido.

5 (B6-18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que -R^{Y6}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

10 -F, -Cl, -Br, -I,
-R^{Y6A}, -CF₃,
-OH, -OR^{Y6A}, -OCF₃,
-NH₂, -NHR^{Y6A}, -NR^{Y6A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y6A},
15 -C(=O)R^{Y6A},
-OC(=O)R^{Y6A},
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y6A}, -C(=O)NR^{Y6A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-NHC(=O)R^{Y6A}, -NR^{Y6AC}(=O)R^{Y6A} y
20 -CN.

(B6-19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que -R^{Y6}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

25 -F, -Cl, -Br, -I,
-R^{Y6A}, -CF₃,
-OH, -OR^{Y6A}, -OCF₃,
-NH₂, -NHR^{Y6A}, -NR^{Y6A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y6A},
30 -C(=O)R^{Y6A},
-OC(=O)R^{Y6A},
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y6A}, -C(=O)NR^{Y6A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-NHC(=O)R^{Y6A}, -NR^{Y6AC}(=O)R^{Y6A} y
35 -CN.

(B6-20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que -R^{Y6}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

40 -F, -Cl, -Br, -I,
-R^{Y6A}, -CF₃,
-OH, -OR^{Y6A}, -OCF₃,
-NH₂, -NHR^{Y6A}, -NR^{Y6A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y6A},
45 -C(=O)R^{Y6A},
-OC(=O)R^{Y6A},
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y6A}, -C(=O)NR^{Y6A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
-NHC(=O)R^{Y6A}, -NR^{Y6AC}(=O)R^{Y6A} y
50 -CN.

(B6-21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que -R^{Y6}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y6A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y6A} y -OCF₃.

(B6-22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que -R^{Y6}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y6A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y6A} y -OCF₃.

(B6-23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que -R^{Y6}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y6A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y6A} y -OCF₃.

(B6-24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que $-R^{Y6}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-CH_2$ -heteroarilo C_{5-6} , $-Ph$ o $-CH_2-Ph$.

5 (B6-25) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que $-R^{Y6}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$.

(B6-26) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que $-R^{Y6}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$.

10 (B6-27) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que $-R^{Y6}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

15 (B6-28) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B6-3) a (B6-15), en el que $-R^{Y6}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-sBu$, $-iBu$ o $-tBu$.

(B6-29) Un compuesto de acuerdo con (B6-3), en el que $-B^6$ es independientemente $-CH_2-C(=O)-O-Et$.

B7. Compuestos de 3-amida-alquilo

20 (B7-1) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que $-B$ es independientemente $-B^7$.

25 (B7-2) Un compuesto de acuerdo con (B7-1), en el que $-B^7$ es independientemente amido-alquilo C_{1-4} o amido-alquilo C_{1-4} sustituido.

(B7-3) Un compuesto de acuerdo con (B7-1), en el que $-B^7$ es independientemente:

30 $-L^{Y7}-C(=O)NH_2$, $-L^{Y7}-C(=O)NHR^{Y7}$, $-L^{Y7}-C(=O)NR^{Y7}_2$, $-L^{Y7}-C(=O)$ -pirrolidino, $-L^{Y7}-C(=O)$ piperidino, $-L^{Y7}-C(=O)$ -morfolino, $-L^{Y7}-C(=O)$ -piperizino o $-L^{Y7}-C(=O)$ -(N -alquil C_{1-4})-piperizino, en el que:

35 $-L^{Y7}$ - es independientemente alquilenos C_{1-4} alifático saturado y $-R^{Y7}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-CH_2$ -heteroarilo C_{5-6} , $-Ph$ o $-CH_2-Ph$,

en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

40 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-R^{Y7A}$, $-CF_3$,
 $-OH$, $-OR^{Y7A}$, $-OCF_3$,
 $-SR^{Y7A}$,
 $-NH_2$, $-NHR^{Y7A}$, $-NR^{Y7A}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N -alquil C_{1-4})-piperizino,
45 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{Y7A}$,
 $-C(=O)R^{Y7A}$,
 $-OC(=O)R^{Y7A}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{Y7A}$, $-C(=O)NR^{Y7A}_2$, $-C(=O)$ -pirrolidino, $-C(=O)$ -piperidino, $-C(=O)$ -morfolino, $-C(=O)$ -piperizino, $-C(=O)$ -(N -alquil C_{1-4})-piperizino,
50 $-NHC(=O)R^{Y7A}$, $-NR^{Y7A}C(=O)R^{Y7A}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{Y7A}$, $-OC(=O)NR^{Y7A}_2$, $-OC(=O)$ -pirrolidino, $-OC(=O)$ -piperidino, $-OC(=O)$ -morfolino, $-OC(=O)$ -piperizino, (N -alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-NHC(=O)OH$, $-NHC(=O)OR^{Y7A}$, $-NR^{Y7A}C(=O)OR^{Y7A}$,
55 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{Y7A}$, $-NHC(=O)NR^{Y7A}_2$, $-NHC(=O)$ -pirrolidino, $-NHC(=O)$ -piperidino, $-NHC(=O)$ -morfolino, $-NHC(=O)$ -piperizino, $-NHC(=O)$ -(N -alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-NO_2$ y $-CN$,

60 en el que cada $-R^{Y7A}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{Y7B}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{Y7B}$ y $-OCF_3$, en el que cada $-R^{Y7B}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

(B7-4) Un compuesto de acuerdo con (B7-3), en el que $-B^7$ es independientemente $-L^{Y7}-C(=O)NH_2$, $-L^{Y7}-C(=O)NHR^{Y7}$ o $-L^{Y7}-C(=O)NR^{Y7}_2$.

65 (B7-5) Un compuesto de acuerdo con (B7-3), en el que $-B^7$ es independientemente $-L^{Y7}-C(=O)NH_2$.

(B7-6) Un compuesto de acuerdo con (B7-3), en el que $-B^7$ es independientemente $-L^{Y7}-C(=O)$ -pirrolidino, $-L^{Y7}-C(=O)$ -piperidino, $-L^{Y7}-C(=O)$ -morfolino, $-L^{Y7}-C(=O)$ -piperizino o $-L^{Y7}-C(=O)$ -(*N*-alquil C_{1-4})-piperizino.

5 (B7-7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-6), en el que $-L^{Y7}$ - es independientemente alqueno C_{1-3} alifático saturado.

(B7-8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-6), en el que $-L^{Y7}$ - es independientemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ o $-CH(CH_2CH_3)-$.

10 (B7-9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-6), en el que $-L^{Y7}$ - es independientemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$.

15 (B7-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-6), en el que $-L^{Y7}$ - es independientemente $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

(B7-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-6), en el que $-L^{Y7}$ - es independientemente $-CH_2CH_2-$.

20 (B7-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-6), en el que $-L^{Y7}$ - es independientemente $-CH_2-$.

(B7-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que $-R^{Y7}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido.

25 (B7-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que $-R^{Y7}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que dicho $-Ph$ está opcionalmente sustituido.

30 (B7-15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que $-R^{Y7}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-CH_2$ -heteroarilo C_{5-6} , $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

35 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-R^{Y7A}$, $-CF_3$,
 $-OH$, $-OR^{Y7A}$, $-OCF_3$,
 $-NH_2$, $-NHR^{Y7A}$, $-NR^{Y7A}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{Y7A}$,
40 $-C(=O)R^{Y7A}$,
 $-OC(=O)R^{Y7A}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{Y7A}$, $-C(=O)NR^{Y7A}_2$, $-C(=O)$ -pirrolidino, $-C(=O)$ -piperidino, $-C(=O)$ -morfolino, $-C(=O)$ -piperizino, $-C(=O)$ -(*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-NHC(=O)R^{Y7A}$, $-NR^{Y7AC}(=O)R^{Y7A}$ y
45 $-CN$.

(B7-16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que $-R^{Y7}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

50 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-R^{Y7A}$, $-CF_3$,
 $-OH$, $-OR^{Y7A}$, $-OCF_3$,
 $-NH_2$, $-NHR^{Y7A}$, $-NR^{Y7A}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
55 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{Y7A}$,
 $-C(=O)R^{Y7A}$,
 $-OC(=O)R^{Y7A}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{Y7A}$, $-C(=O)NR^{Y7A}_2$, $-C(=O)$ -pirrolidino, $-C(=O)$ -piperidino, $-C(=O)$ -morfolino, $-C(=O)$ -piperizino, $-C(=O)$ -(*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
60 $-NHC(=O)R^{Y7A}$, $-NR^{Y7AC}(=O)R^{Y7A}$ y
 $-CN$.

(B7-17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que $-R^{Y7}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que dicho $-Ph$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

65

5
 10
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y7A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y7A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y7A}, -NR^{Y7A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y7A},
 -C(=O)R^{Y7A},
 -OC(=O)R^{Y7A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y7A}, -C(=O)NR^{Y7A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-
 piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y7A}, -NR^{Y7AC}(=O)R^{Y7A} y
 -CN.

15
 (B7-18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que -R^{Y7}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y7A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y7A} y -OCF₃.

20
 (B7-19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que -R^{Y7}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y7A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y7A} y -OCF₃.

25
 (B7-20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que -R^{Y7}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que dicho -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y7A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y7A} y -OCF₃.

(B7-21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que -R^{Y7}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, -Ph o -CH₂-Ph.

30
 (B7-22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que -R^{Y7}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

35
 (B7-23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que -R^{Y7}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu o -tBu.

(B7-24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que -R^{Y7}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

40
 (B7-25) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que -R^{Y7}, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(B7-26) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B7-3) a (B7-12), en el que -R^{Y7}, si está presente, es independientemente -Me.

45
 (B7-27) Un compuesto de acuerdo con (B7-3), en el que -B⁷, si está presente, es independientemente:

50
 -CH₂-C(=O)NH₂, -CH₂-C(=O)NHMe, -CH₂-C(=O)NMe₂,
 -CH₂CH₂-C(=O)NH₂, -CH₂CH₂-C(=O)NHMe, -CH₂CH₂-C(=O)NMe₂,
 -CH₂-C(=O)-piperidino o -CH₂CH₂-C(=O)-piperidino.

B8. Compuestos de 3-cíclico y 3-cíclico-alquilo

55
 (B8-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que -B es independientemente -B⁸.

(B8-3) Un compuesto de acuerdo con (B8-1), en el que -B⁸ es independientemente:

60
 -R^{Y8} o -L^{Y8}-R^{Y8},
 en el que:

65
 -L^{Y8} es independientemente alquileno C₁₋₄ alifático saturado y
 -R^{Y8} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado o heterociclilo C₃₋₆ saturado, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y8A}, -CF₃,

-OH, -OR^{Y8A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y8A}, -NR^{Y8A}₂, piperidino pirrolidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y8A},
 -C(=O)R^{Y8A},
 -OC(=O)R^{Y8A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y8A}, -C(=O)NR^{Y8A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -
 C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y8A}, -NR^{Y8A}C(=O)R^{Y8A} y
 -CN;

en el que cada -R^{Y8A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y8B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y8B} y -OCF₃, en el que cada -R^{Y8B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

(B8-4) Un compuesto de acuerdo con (B8-3), en el que -B⁸ es independientemente -R^{Y8},

(B8-5) Un compuesto de acuerdo con (B8-3), en el que -B⁸ es independientemente -L^{Y8}-R^{Y8}.

(B8-6) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-5), en el que -L^{Y8}-, si está presente, es independientemente alquileo C₁₋₃ alifático saturado.

(B8-7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-5), en el que -L^{Y8}-, si está presente, es independientemente -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-,

(B8-8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-5), en el que -L^{Y8}-, si está presente, es independientemente -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.

(B8-9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-5), en el que -L^{Y8}-, si está presente, es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-.

(B8-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-5), en el que -L^{Y8}-, si está presente, es independientemente -CH₂CH₂-.

(B8-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-5), en el que -L^{Y8}-, si está presente, es independientemente -CH₂-.

(B8-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-11), en el que -R^{Y8} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado y está opcionalmente sustituido.

(B8-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-11), en el que -R^{Y8} es independientemente heterociclilo C₃₋₆ saturado y está opcionalmente sustituido.

(B8-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-11), en el que -R^{Y8} es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo o morfolinilo saturados y está opcionalmente sustituido.

(B8-15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-11), en el que -R^{Y8} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado o heterociclilo C₃₋₆ saturado, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y8A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y8A} y -OCF₃.

(B8-16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-11), en el que -R^{Y8} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y8A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y8A} y -OCF₃.

(B8-17) Un compuesto de acuerdo con cualquiera uno de (B8-3) a (B8-11), en el que -R^{Y8} es independientemente heterociclilo C₃₋₆ saturado, en el que dicho heterociclilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y8A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y8A} y -OCF₃.

(B8-18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-11), en el que -R^{Y8} es independientemente pirrolidinilo saturado, piperidinilo, piperizinilo o morfolinilo saturados, en el que cada uno de dichos pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo y morfolinilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y8A}, -CF₃, -OH, -OR^{Y8A} y -OCF₃.

(B8-19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-11), en el que -R^{Y8} es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(B8-20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-11), en el que $-R^{Y8}$ es independientemente heterociclilo C_{3-6} saturado.

5 (B8-21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B8-3) a (B8-11), en el que $-R^{Y8}$ es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo o morfolinilo.

B9. Compuestos 8-halo-alquilo

10 (B9-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18) y (A6-1) a (A6-23), en el que $-B$ es independientemente $-B^9$.

(B9-2) Un compuesto de acuerdo con (B9-1), en el que $-B^9$ es independientemente halo-alquilo C_{1-6} . Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo alifático saturado en el que uno o más átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno seleccionado entre $-F$, $-Cl$, $-Br$ y $-I$.

15

(B9-3) Un compuesto de acuerdo con (B9-2), en el que $-B^9$ es independientemente halo-alquilo C_{1-4} .

20 (B9-4) Un compuesto de acuerdo con (B9-2), en el que $-B^9$ se selecciona independientemente entre:

25 $-CH_2F$, CH_2-CH_2F , $-CH_2CH_2CH_2F$,
 $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$,
 $-CH_2Br$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2CH_2-Br$,
 $-CH_2I$, $-CH_2CH_2I$, $-CH_2CH_2CH_2I$,
 $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CHF_2$,
 $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ y $-CH_2CH_2CF_3$.

(B9-5) Un compuesto de acuerdo con (B9-2), en el que $-B^9$ se selecciona independientemente entre:

30 $-CH_2F$, $-CH_2CH_2H$, $-CH_2CH_2CH_2F$,
 $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$,
 $-CH_2Br$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2CH_2Br$,
 $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CHF_2$,
 $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ y $-CH_2CH_2CF_3$.

35

(B9-6) Un compuesto de acuerdo con (B9-2), en el que $-B^9$ se selecciona independientemente entre:

40 $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$,
 $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$,
 $-CH_2Br$, $-CH_2CH_2Br$,
 $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$,
 $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$.

(B9-7) Un compuesto de acuerdo con (B9-2), en el que $-B^9$ se selecciona independientemente entre:

45 $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$.

(B9-8) Un compuesto de acuerdo con (B9-2), en el que $-B^9$ se selecciona independientemente entre:

50 $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$ y $-CH_2CF_3$.

B10. Compuestos de 8-nitro-alquilo

55 (B10-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que $-B$ es independientemente $-B^{10}$.

(B10-2) Un compuesto de acuerdo con (B10-1), en el que $-B^{10}$ es independientemente nitro-alquilo C_{1-6} .

60 (B10-3) Un compuesto de acuerdo con (B10-1), en el que $-B^{10}$ es independientemente $-L^{Y10}-NO_2$, en el que $-L^{Y10}$ es independientemente alquilenilo C_{1-4} alifático saturado.

(B10-4) Un compuesto de acuerdo con (B10-3), en el que $-L^{Y10}$ es independientemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ o $-CH(CH_2CH_3)-$.

65 (B10-5) Un compuesto de acuerdo con (B10-3), en el que $-L^{Y10}$ es independientemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$.

(B10-6) Un compuesto de acuerdo con (B10-3), en el que $-L^{Y10}$ es independientemente $-CH_2-$.

(B10-7) Un compuesto de acuerdo con (B10-3), en el que $-B^{10}$ es independientemente $-CH_2-NO_2$.

5 B11. Compuestos de 8-ciano-alquilo

(B11-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que $-B$ es independientemente $-B^{11}$.

10 (B11-2) Un compuesto de acuerdo con (B11-1), en el que $-B^{11}$ es independientemente ciano-alquilo C_{1-6} .

(B11-3) Un compuesto de acuerdo con (B11-1), en el que $-B^{11}$ es independientemente $-L^{Y11}-CN$, en el que $-L^{Y11}$ es independientemente alquileno C_{1-4} alifático saturado.

15 (B11-4) Un compuesto de acuerdo con (B11-3), en el que $-L^{Y11}$ es independientemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ o $-CH(CH_2CH_3)-$.

(B11-5) Un compuesto de acuerdo con (B11-3), en el que $-L^{Y11}$ es independientemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$.

20 (B11-6) Un compuesto de acuerdo con (B11-3), en el que $-L^{Y11}$ es independientemente $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

(B11-7) Un compuesto de acuerdo con (B11-3), en el que $-B^{11}$ es independientemente $-CH_2-CN$.

25 B12. Compuestos de 8-fosfato-alquilo

(B12-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que $-B$ es independientemente $-B^{12}$.

30 (B12-2) Un compuesto de acuerdo con (B12-1), en el que $-B^{12}$ es independientemente fosfato-alquilo C_{1-6} .

(B12-3) Un compuesto de acuerdo con (B12-1), en el que $-B^{12}$ es independientemente:

35 $-L^{Y12}-P(=O)(OH)_2$, $-L^{Y12}-P(=O)(OH)(OR^{Y12})$ o $-L^{Y12}-P(=O)(OR^{Y12})_2$,
en el que:

$-L^{Y12}$ es independientemente alquileno C_{1-4} alifático saturado y
cada $-R^{Y12}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-CH_2$ -heteroarilo C_{5-6} , $-Ph$ o $-CH_2-Ph$,

40 en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

45 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-R^{Y12A}$, $-CF_3$,
 $-OH$, $-OR^{Y12A}$, $-OCF_3$,
 $-NH_2$, $-NHR^{Y12A}$, $-NR^{Y12A}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{Y12A}$,
50 $-C(=O)R^{Y12A}$,
 $-OC(=O)R^{Y12A}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{Y12A}$, $-C(=O)NR^{Y12A}_2$, $-C(=O)$ -pirrolidino, $-C(=O)$ -piperidino, $-C(=O)$ -morfolino, $-C(=O)$ -piperizino, $-C(=O)$ -(*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-NHC(=O)R^{Y12A}$, $-NR^{Y12A}C(=O)R^{Y12A}$ y
55 $-CN$;

en el que cada $-R^{Y12A}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{Y12B}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{Y12B}$ y $-OCF_3$, en el que cada $-R^{Y12B}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

60 (B12-4) Un compuesto de acuerdo con (B12-3), en el que $-B^{12}$ es independientemente $-L^{Y12}-P(=O)(OH)_2$.

(B12-5) Un compuesto de acuerdo con (B12-3), en el que $-B^{12}$ es independientemente $-L^{Y12}-P(=O)(OH)(OR^{Y12})$.

65 (B12-6) Un compuesto de acuerdo con (B12-3), en el que $-B^{12}$ es independientemente $-L^{Y12}-P(=O)(OR^{Y12})_2$.

(B12-7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-6), en el que $-L^{Y12}$ es independientemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ o $-CH(CH_2CH_3)-$.

5 (B12-8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-6), en el que $-L^{Y12}$ es independientemente $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

(B12-9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-6), en el que $-L^{Y12}$ es independientemente $-CH_2-$.

10 (B12-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-6), en el que $-L^{Y12}$ es independientemente $-CH_2CH_2-$.

15 (B12-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido.

(B12-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que dicho $-Ph$ está opcionalmente sustituido.

20 (B12-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-CH_2-$ heteroarilo C_{5-6} , $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

25 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{Y12A}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{Y12A}$ y $-OCF_3$.

30 (B12-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-Ph$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{Y12A}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{Y12A}$ y $-OCF_3$.

35 (B12-15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$, en el que dicho $-Ph$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{Y12A}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{Y12A}$ y $-OCF_3$.

(B12-16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-Ph$ o $-CH_2-Ph$.

40 (B12-17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

45 (B12-18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-sBu$, $-iBu$ o $-tBu$.

(B12-19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$ o $-iPr$.

50 (B12-20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.

(B12-21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B12-3) a (B12-10), en el que cada $-R^{Y12}$, si está presente, es independientemente $-Et$.

55 (B12-22) Un compuesto de acuerdo con (B12-3), en el que cada $-B^{12}$ es $-CH_2-P(=O)(OEt)_2$.

B13. Compuestos de 8-carbamato-alquilo

60 (B13-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que $-B$ es independientemente $-B^{13}$.

(B13-2) Un compuesto de acuerdo con (B13-1), en el que $-B^{13}$ es independientemente carbamato-alquilo C_{1-6} .

65 (B13-3) Un compuesto de acuerdo con (B13-1), en el que $-B^{13}$ es independientemente:

$-L^{Y13}\text{-NH-C(=O)OH}$, $-L^{Y13}\text{-NH-C(=O)-R}^{Y13}$, $-L^{Y13}\text{-NR}^{Y13}\text{-C(=O)OH}$ o $-L^{Y13}\text{-NR}^{Y13}\text{-C(=O)-R}^{Y13}$,
en el que:

5 $-L^{Y13}$ - es independientemente alquileo C_{1-4} alifático saturado y
cada $-R^{Y13}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-\text{CH}_2\text{-heteroarilo } C_{5-6}$, fluorenilo, $-\text{CH}_2\text{-fluorenilo}$, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$,

en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} , fluorenilo y $-\text{Ph}$ está opcionalmente sustituido,
por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

10 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,
 $-\text{R}^{Y13A}$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{Y13A}$, $-\text{OCF}_3$,
15 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{Y13A}$, $-\text{NR}^{Y13A_2}$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-\text{C(=O)OH}$, $-\text{C(=O)OR}^{Y13A}$,
 $-\text{C(=O)R}^{Y13A}$,
 $-\text{OC(=O)R}^{Y13A}$,
20 $-\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{C(=O)NHR}^{Y13A}$, $-\text{C(=O)NR}^{Y13A_2}$, $-\text{C(=O)-pirrolidino}$, $-\text{C(=O)-piperidino}$, $-\text{C(=O)-morfolino}$, $-\text{C(=O)-piperizino}$, $-\text{C(=O)-(N-alquil } C_{1-4}\text{)-piperizino}$,
 $-\text{NHC(=O)R}^{Y13A}$, $-\text{NR}^{Y13A}\text{C(=O)R}^{Y13A}$ y
 $-\text{CN}$;

en el que cada $-R^{Y13A}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-\text{Ph}$ está opcionalmente sustituido con uno o más
25 sustituyentes seleccionados entre $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{Y13B}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{Y13B}$ y $-\text{OCF}_3$, en el que cada $-\text{R}^{Y13B}$ es
independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

(B13-4) Un compuesto de acuerdo con (B13-3), en el que $-\text{B}^{13}$ es independientemente $-\text{L}^{Y13}\text{-NH-C(=O)OH}$ o $-\text{L}^{Y13}\text{-NH-C(=O)-R}^{Y13}$.

(B13-5) Un compuesto de acuerdo con (B13-3), en el que $-\text{B}^{13}$ es independientemente $-\text{L}^{Y13}\text{-NH-C(=O)OH}$.

(B13-6) Un compuesto de acuerdo con (B13-3), en el que $-\text{B}^{13}$ es independientemente $-\text{L}^{Y13}\text{-NH-C(=O)-R}^{Y13}$.

(B13-7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-6), en el que $-\text{L}^{Y13}$ - es
35 independientemente $-\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-}$.

(B13-8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-6), en el que $-\text{L}^{Y13}$ - es
40 independientemente $-\text{CH}_2\text{-}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$.

(B13-9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-6), en el que $-\text{L}^{Y13}$ - es
independientemente $-\text{CH}_2\text{-}$.

(B13-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-6), en el que $-\text{L}^{Y13}$ - es
45 independientemente $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$.

(B13-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-10), en el que cada $-\text{R}^{Y13}$, si está
50 presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, fluorenilo, $-\text{CH}_2\text{-fluorenilo}$, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , fluorenilo y $-\text{Ph}$ está opcionalmente
sustituido.

(B13-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-10), en el que cada $-\text{R}^{Y13}$, si está
55 presente, es independientemente fluorenilo o $-\text{CH}_2\text{-fluorenilo}$, en el que dicho fluorenilo está opcionalmente
sustituido.

(B13-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-10), en el que cada $-\text{R}^{Y13}$, si está
60 presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, en el que dicho $-\text{Ph}$ está
opcionalmente sustituido.

(B13-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-10), en el que cada $-\text{R}^{Y13}$, si está
65 presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, fluorenilo, $-\text{CH}_2\text{-fluorenilo}$, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} , fluorenilo y $-\text{Ph}$ está
opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{Y12A}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{Y12A}$ y $-\text{OCF}_3$.

(B13-15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-10), en el que cada $-\text{R}^{Y13}$, si está

presente, es independientemente fluorenilo o $-\text{CH}_2\text{-fluorenilo}$, en el que dicho fluorenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{\text{Y}12\text{A}}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{Y}12\text{A}}$ y $-\text{OCF}_3$.

5 (B13-16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-10), en el que cada $-\text{R}^{\text{Y}13}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, en el que dicho $-\text{Ph}$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{\text{Y}12\text{A}}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{Y}12\text{A}}$ y $-\text{OCF}_3$.

10 (B13-17) A compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-10), en el que cada $-\text{R}^{\text{Y}13}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$.

(B13-18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-10), en el que cada $-\text{R}^{\text{Y}13}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

15 (B13-19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B13-3) a (B13-10), en el que $-\text{R}^{\text{Y}13}$ es fluorenilo o $-\text{CH}_2\text{-fluorenilo}$.

B14. Compuestos de 8-oxima-alquilo

20 (B14-1) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (A1-1) a (A1-75), (A3-1) a (A3-18), (A4-1) a (A4-17) y (A6-1) a (A6-23), en el que $-\text{B}$ es independientemente $-\text{B}^{14}$.

(B14-2) Un compuesto de acuerdo con (B14-1), en el que $-\text{B}^{14}$ es independientemente oxima-alquilo C_{1-6} .

25 (B14-3) Un compuesto de acuerdo con (B14-1), en el que $-\text{B}^{14}$ es independientemente:

$-\text{L}^{\text{Y}14}\text{-CH(=N-O-H)}$, $-\text{L}^{\text{Y}14}\text{-CH(=N-O-R}^{\text{Y}14}\text{)}$, $-\text{L}^{\text{Y}14}\text{-CR}^{\text{Y}14}\text{(=N-O-H)}$ o $-\text{L}^{\text{Y}14}\text{-CR}^{\text{Y}14}\text{(=N-O-R}^{\text{Y}14}\text{)}$,
en el que:

30 $-\text{L}^{\text{Y}14}\text{-}$ es independientemente alquileo C_{1-4} alifático saturado y cada $-\text{R}^{\text{Y}14}$ es independientemente C_{1-4} alquilo alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-\text{CH}_2\text{-heteroarilo}$ C_{5-6} , $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$,

35 en el que cada uno de dichos C_{3-6} , cicloalquilo Heteroarilo C_{5-6} , y Ph está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre:

40 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,
 $-\text{R}^{\text{Y}14\text{A}}$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{Y}14\text{A}}$, $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{Y}14\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{Y}14\text{A}2}$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C_{1-4})-piperizino,
 $-\text{C(=O)OH}$, $-\text{C(=O)OR}^{\text{Y}14\text{A}}$,
 $-\text{C(=O)R}^{\text{Y}14\text{A}}$,
 $-\text{OC(=O)R}^{\text{Y}14\text{A}}$,
45 $-\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{C(=O)NHR}^{\text{Y}14\text{A}}$, $-\text{C(=O)NR}^{\text{Y}14\text{A}2}$, $-\text{C(=O)-pirrolidino}$, $-\text{C(=O)-piperidino}$, $-\text{C(=O)-morfolino}$, $-\text{C(=O)-piperizino}$, $-\text{C(=O)-(N-alquil C}_{1-4}\text{)-piperizino}$,
 $-\text{NHC(=O)R}^{\text{Y}14\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{Y}14\text{A}}\text{C(=O)R}^{\text{Y}14\text{A}}$ y
 $-\text{CN}$;

50 en el que cada $-\text{R}^{\text{Y}14\text{A}}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-\text{Ph}$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{\text{Y}14\text{B}}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{Y}14\text{B}}$ y $-\text{OCF}_3$, en el que cada $-\text{R}^{\text{Y}14\text{B}}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

55 (B14-4) Un compuesto de acuerdo con (B14-3), en el que $-\text{B}^{14}$ es independientemente $-\text{L}^{\text{Y}14}\text{-CH(=N-O-R}^{\text{Y}14}\text{)}$ o $-\text{L}^{\text{Y}5}\text{-CR}^{\text{Y}5}\text{(=N-O-R}^{\text{Y}5}\text{)}$.

(B14-5) Un compuesto de acuerdo con (B14-3), en el que $-\text{B}^{14}$ es independientemente $-\text{L}^{\text{Y}14}\text{-CR}^{\text{Y}14}\text{(=N-O-R}^{\text{Y}14}\text{)}$.

60 (B14-6) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-5), en el que $-\text{L}^{\text{Y}14}\text{-}$ es independientemente $-\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-}$.

(B14-7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-5), en el que $-\text{L}^{\text{Y}14}\text{-}$ es independientemente $-\text{CH}_2\text{-}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$.

65 (B14-8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-5), en el que $-\text{L}^{\text{Y}14}\text{-}$ es independientemente $-\text{CH}_2\text{-}$.

(B14-9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-5), en el que $-L^{Y14}$ es independientemente $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

5 (B14-10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-9), en el que cada $-R^{Y14}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-\text{Ph}$ está opcionalmente sustituido.

10 (B14-11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-9), en el que cada $-R^{Y14}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, en el que dicho $-\text{Ph}$ está opcionalmente sustituido.

15 (B14-12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-9), en el que cada $-R^{Y14}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, heteroarilo C_{5-6} , $-\text{CH}_2-$ heteroarilo C_{5-6} , $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo C_{5-6} y $-\text{Ph}$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{Y14A}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{Y14A}$ y $-\text{OCF}_3$.

20 (B14-13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-9), en el que cada $-R^{Y14}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_{3-6} y $-\text{Ph}$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{Y14A}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{Y14A}$ y $-\text{OCF}_3$.

25 (B14-14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-9), en el que cada $-R^{Y14}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, en el que dicho $-\text{Ph}$ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{Y14A}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{Y14A}$ y $-\text{OCF}_3$.

30 (B14-15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-9), en el que cada $-R^{Y14}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, $-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2-\text{Ph}$.

(B14-16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-9), en el que cada $-R^{Y14}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

35 (B14-17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-9), en el que cada $-R^{Y14}$, si está presente, es independientemente $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$, $-\text{nBu}$, $-\text{sBu}$, $-\text{iBu}$ o $-\text{tBu}$.

40 (B14-18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-9), en el que cada $-R^{Y14}$, si está presente, es independientemente $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$ o $-\text{iPr}$.

(B14-19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (B14-3) a (B14-9), en el que cada $-R^{Y14}$, si está presente, es independientemente $-\text{Me}$ o $-\text{Et}$.

45 (B14-20) Un compuesto de acuerdo con (B14-3), en el que $-\text{B}^{14}$ es independientemente $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Et})(=\text{N}-\text{O}-\text{Me})$.

Ciertas realizaciones preferidas

(C1) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

50 $-\text{A}$ es independientemente:

$-\text{A}^1$, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (A1-1) a (A1-75); y

55 $-\text{B}$ es independientemente:

$-\text{B}^1$, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B1-1) a (B1-12);

$-\text{B}^2$, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B2-1) a (B2-5);

$-\text{B}^3$, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B3-1) a (B3-32);

$-\text{B}^4$, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B4-1) a (B4-25);

60 $-\text{B}^5$, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B5-1) a (B5-23); o

$-\text{B}^6$, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B6-1) a (B6-29).

(C2) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

65 $-\text{A}$ es independientemente:

-A¹, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (A1-1) a (A1-75); y

-B es independientemente:

- 5 -B¹, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B1-1) a (B1-12);
-B², por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B2-1) a (B2-5);
-B³, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B3-1) a (B3-32); o
-B⁴, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B4-1) a (B4-25).

10 (C3) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

-A es independientemente:

15 -A¹, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (A1-1) a (A1-75); y

-B es independientemente:

-B¹, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B1-1) a (B1-12).

20 (C4) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

-A es independientemente:

25 -A¹, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (A1-1) a (A1-75); y

-B es independientemente:

-B², por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B2-1) a (B2-5).

30 (C5) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

-A es independientemente:

35 -A¹, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (A1-1) a (A1-75); y

-B es independientemente:

-B³, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B3-1) a (B3-32).

40 (C6) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

-A es independientemente:

45 -A¹, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (A1-1) a (A1-75); y

-B es independientemente:

-B⁴, por ejemplo, como se establece en uno cualquiera de (B4-1) a (B4-25).

50 Peso Molecular

En una realización, el compuesto 38TM tiene un peso molecular de 200 a 1200.

En una realización, la parte inferior del intervalo es de 210, 220, 225, 250, 275, 300 o 350.

En una realización, la parte superior del intervalo es de 1100, 1000, 900, 800, 700 o 600.

55 En una realización, el intervalo es de 220 a 600.

Combinaciones

60 Se aprecia que ciertas características de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier sub-combinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables, están incluidas específicamente en la presente invención y se describen en el presente documento como si todas y cada
65 combinación se desvelara de forma individual y explícita, en la medida en que dichas combinaciones incluyan compuestos que sean compuestos estables (es decir, compuestos que puedan aislarse, caracterizarse y probarse

para determinar su actividad biológica). Además, todos las sub-combinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen dichas variables también están incluidas específicamente en la presente invención y se desvelan en el presente documento como si todas y cada una de dichas sub-combinaciones de grupos químicos se desvelaran de forma individual y explícita en el presente documento.

5

Formas sustancialmente purificadas

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos 38TM, como se describen en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

10

En una realización, el compuesto está en una forma sustancialmente purificada con una pureza de al menos el 50 % en peso, por ejemplo, al menos el 60 % en peso, por ejemplo, al menos el 70 % en peso, por ejemplo, al menos el 80 % en peso, por ejemplo, al menos el 90 % en peso, por ejemplo, al menos el 95 % en peso, por ejemplo, al menos el 97 % en peso, por ejemplo, al menos el 98 % en peso, por ejemplo, al menos el 99 % en peso.

15

A menos que se especifique, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier forma estereoisomérica o enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificada con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, un ópticamente estereoisómero puro. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero, por ejemplo, un enantiómero ópticamente puro.

20

En una realización, el compuesto está en una forma sustancialmente libre de contaminantes en el que los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo, no más del 40 % en peso, por ejemplo, no más del 30 % en peso, por ejemplo, no más del 20 % en peso, por ejemplo, no más del 10 % en peso, por ejemplo, no más del 5 % en peso, por ejemplo, no más del 3 % en peso, por ejemplo, no más del 2 % en peso, por ejemplo, no más del 1 % en peso.

25

A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, distintos de los estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y a otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y al otro enantiómero.

30

En una realización, el compuesto está en una forma sustancialmente purificada con una pureza óptica de al menos el 60 % (es decir, un 60 % del compuesto, en una base molar, es el enantiómero deseado y un 40 % es el enantiómero no deseado), por ejemplo, al menos el 70 %, por ejemplo, al menos el 80 %, por ejemplo, al menos el 90 %, por ejemplo, al menos el 95 %, por ejemplo, al menos el 97 %, por ejemplo, al menos el 98 %, por ejemplo, al menos el 99 %.

35

40

Isómeros

Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo pero no limitadas a las formas cis y trans; las formas E y Z; las formas c, t y R; las formas endo y exo; las formas R, S y meso; las formas D y L; las formas d y l; las formas (+) y (-); las formas ceto, enol y enolato; las formas sin y anti; las formas sinclinales y anticlinales; las formas a y p; las formas axiales y ecuatoriales; las formas de barco, silla, giro, sobre y media silla; y las combinaciones de las mismas, denominadas en lo sucesivo en el presente documento colectivamente "isómeros" (o "formas isoméricas").

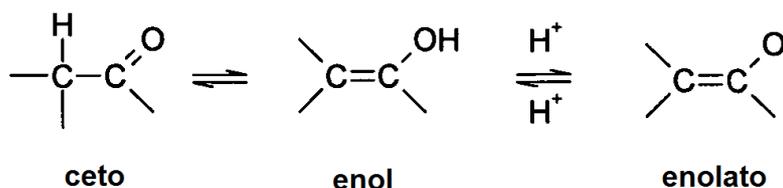
50

Obsérvese que, excepto como se analiza a continuación para las formas tautoméricas, quedan específicamente excluidos del término "isómeros", como se usa en el presente documento, los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, los isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-OCH_3$, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-CH_2OH$. De forma similar, una referencia al orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, el meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas isoméricas estructuralmente que pertenecen esa clase (por ejemplo, alquilo C_{1-7} incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxi-fenilo).

55

60

La exclusión anterior no se refieren a formas tautoméricas, por ejemplo, las formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, N-nitroso/hidroxiazio y nitro/aci-nitro.



Obsérvese que en el término "isómero" se incluyen específicamente compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas las formas isoméricas de este tipo, incluyendo las mezclas (por ejemplo, las mezclas racémicas) de las mismas. Los métodos para la preparación (por ejemplo, la síntesis asimétrica) y la separación (por ejemplo, la cristalización fraccionada y los medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas o bien son conocidos en la técnica o bien se obtienen fácilmente adaptando los métodos que se muestran en el presente documento o métodos conocidos, de una manera conocida.

15 Salas

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se analizan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, págs. 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces, puede formarse una sal con un catión adecuado.

Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} y otros cationes tales como Al^{+3} . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, el ion amonio (es decir, NH_4^+) y los iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Son ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario habitual es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, bromhídrico yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: ácido 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalenocarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas de sal del mismo.

50 Hidratos y solvatos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un hidrato o solvato correspondiente del compuesto (por ejemplo, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto). El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal de compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede denominarse convenientemente un hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas de hidrato y solvato del mismo.

Formas químicamente protegidas

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en una forma protegida químicamente. La expresión "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de reacciones químicas indeseables en condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente y similares). En la práctica, se emplean métodos químicos bien conocidos para convertir reversiblemente un grupo funcional en no reactivo, que de otra manera sería reactivo, en condiciones especificadas. En una forma protegida químicamente, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como un grupo enmascarado o de enmascaramiento o un grupo bloqueado o de bloqueo). Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede retirarse, por lo general en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; cuarta edición; John Wiley and Sons, 2006).

Una amplia diversidad de dichos métodos "protectores", "de bloqueo" o "de enmascaramiento" se usan ampliamente y son bien conocidos en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, de los cuales los dos serían reactivos en condiciones específicas, puede derivatizarse para convertir uno de los grupos funcionales en "protegido" y por tanto no reactivo, en las condiciones especificadas; protegido de este modo, el compuesto puede usarse como reactivo que tiene, de forma efectiva, solamente un grupo funcional reactivo. Después de que se complete la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional), el grupo protegido se puede "desproteger" para devolverlo a su grupo funcional original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse en forma de un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, en forma de: un t-butil éter; un bencil, benzhidril(difenilmetilo) o tritil(trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse en forma de un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en los que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, en forma de una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, en forma de: una metil amida (-NHCO-CH₃); una benciloxi amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); en forma de una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), en forma de una 9-fluorenilmetoxicarbonil amida (-NH-Fmoc), en forma de una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), en forma de una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Troc), en forma de una 2,2,2-trichloroetiloxi amida (-NH-Troc), en forma de una aliloxi amida (-NH-Alloc), en forma de 2-(fenilsulfonil)-etiloxi amida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), en forma de un radical nitróxido (> N-O•).

Por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico puede protegerse en forma de un éster por ejemplo, en forma de: un éster de alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de metilo; un éster de t-butilo); un éster de haloalquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C₁₋₇), un éster de tri-alquilsilil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇; o un éster de aril C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo); o en forma de una amida, por ejemplo, en forma de una metil amida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse en forma de un tioéter (-SR), por ejemplo, en forma de: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Por ejemplo, un grupo carbonilo puede protegerse en forma de una oxima (-C(=NOH)-) o una oxima sustituida (-C(=NOR)-), por ejemplo, donde R es alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

Profármacos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), produce el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar propiedades de manipulación, administración o metabólicas ventajosas.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para proporcionar el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) del compuesto parental, con, en su caso, la protección anterior de cualesquier otros grupos reactivos presentes en el compuesto parental, seguido de la desprotección si es necesario.

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para proporcionar el compuesto activo o un compuesto que, tras una reacción química adicional, proporciona el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido o puede ser un derivado éster de aminoácido.

5

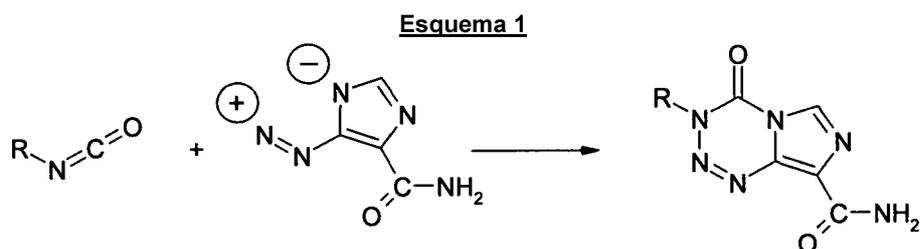
Síntesis química

Se describen en el presente documento varios métodos para la síntesis química de los compuestos 38TM de la presente invención. Estos y/u otros métodos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de formas conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención.

10

En un enfoque, un isocianato adecuado se hace reaccionar con 5-diazoimidazol-4-carboxamida (un reactivo bien conocido) para proporcionar la imidazotetrazina 3-sustituida correspondiente, por ejemplo como se ilustra en el siguiente esquema.

15



Véase, por ejemplo, Wang Y., et al., 1998, "Antitumour imidazotetrazines. Part 36. Conversion of 5-aminoimidazole-4-carboxamide to imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ones and imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(3H)-ones related in structure to the antitumour agents temozolomide and mitozolomide", *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, Vol. 10, págs. 1669-1675; Stevens, M.F.G., et al., 1984, "Antitumour imidazotetrazines. Part 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl3-(2-chloroethyl)imidazo[1,5-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one, a novel broad spectrum antitumour agent", *J. Med. Chem.*, Vol. 27, págs. 196-201.

25

Pueden obtenerse isocianatos adecuados de fuentes comerciales o prepararse usando métodos conocidos o mediante la adaptación de métodos conocidos de formas conocidas. Por ejemplo, los métodos para preparar ciertos isocianatos se describen en el documento WO 96/27588.

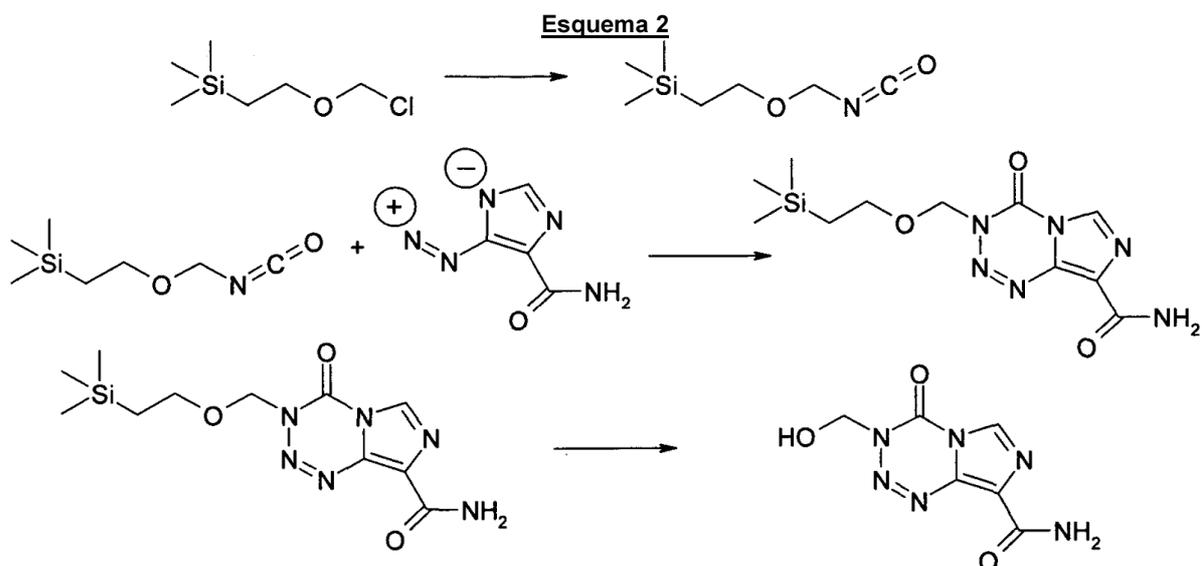
30

Las vías clásicas a los isocianatos son el tratamiento de una amina primaria con fosgeno o un equivalente de fosgeno y la transposición de Curtius de una acil azida (véase, por ejemplo, Ozaki, S., 1972, *Chem Rev.*, Vol. 72, págs. 457-496; Saunders, J.H., et al., 1948, *Chem Rev.*, Vol. 43, págs. 203-218). Las acil azidas se preparan habitualmente mediante el tratamiento de un cloruro de ácido con azida de sodio o, más convenientemente, se preparan directamente a partir del ácido carboxílico usando difenilfosforil azida (DPPA) (véase, por ejemplo, Shioiri, T., et al., 1972, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 94, págs. 6203-6205) y no se aíslan normalmente.

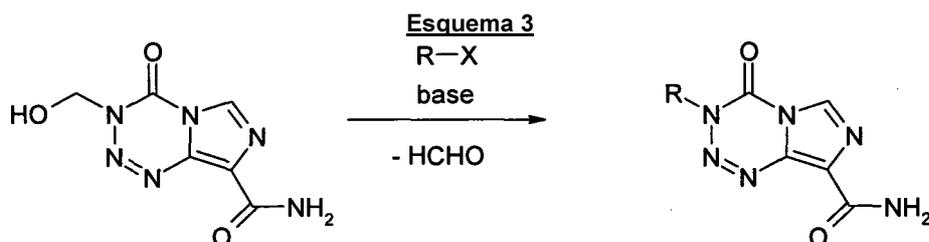
35

En otro enfoque, el compuesto de 3-(hidroximetilo) (amida del ácido 3-hidroximetil-4-oxo-3,4-dihidro-imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico) se usa como un intermedio clave. Este intermedio clave puede prepararse mediante métodos descritos en el presente documento y se ilustran, por ejemplo, en el siguiente esquema.

40



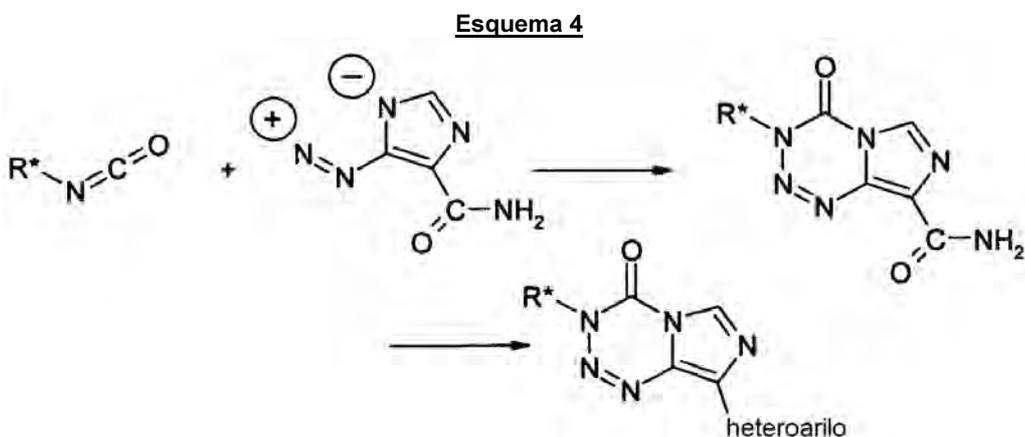
5 Este intermedio clave puede usarse después para preparar otros varios compuestos 3-sustituidos por reacción con un haluro adecuado (por ejemplo, R-X, donde X es, por ejemplo, -I), por ejemplo, en presencia de una base adecuada. Un ejemplo de este método se ilustra en el siguiente esquema.



10 Este enfoque tiene la ventaja particular de que emplea haluros (por ejemplo, R-X) en lugar de isocianatos (por ejemplo, R-N=C=O). Se conoce una gran diversidad de haluros y/o pueden prepararse de forma relativamente fácil, en comparación con los isocianatos correspondientes. (Por supuesto, se usa un isocianato en la preparación del intermedio clave, pero es un isocianato que es conocido y relativamente fácil de preparar y manejar.)

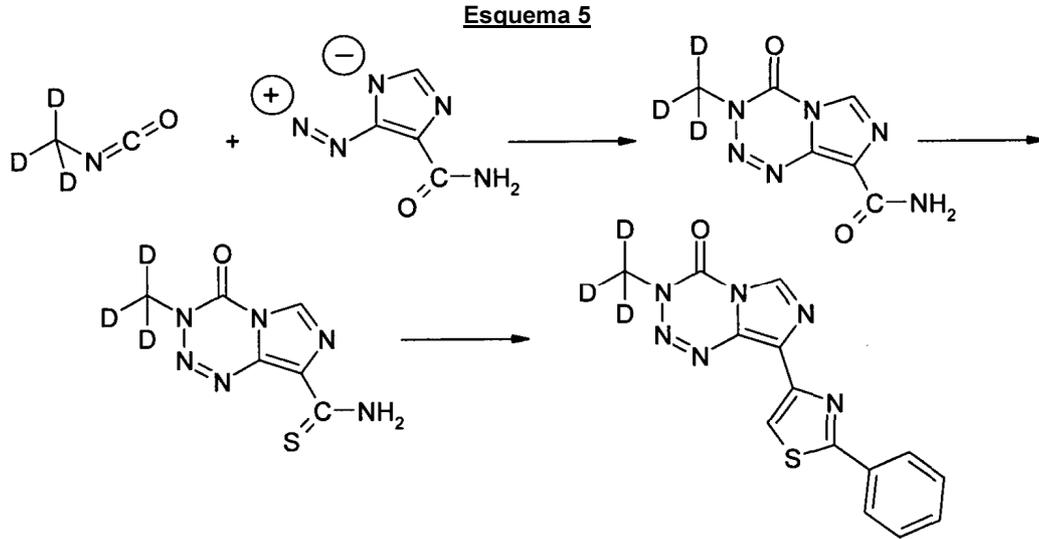
15 Pueden hacerse modificaciones en la posición 8, por ejemplo, partiendo de la carboxamida correspondiente. Los métodos adecuados para la modificación de la 8-posición se describen en los Ejemplos a continuación.

20 Los compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, marcados en la posición 3) pueden prepararse, por ejemplo, usando los métodos ilustrados en el siguiente esquema, donde R* representa un grupo marcado isotópicamente.

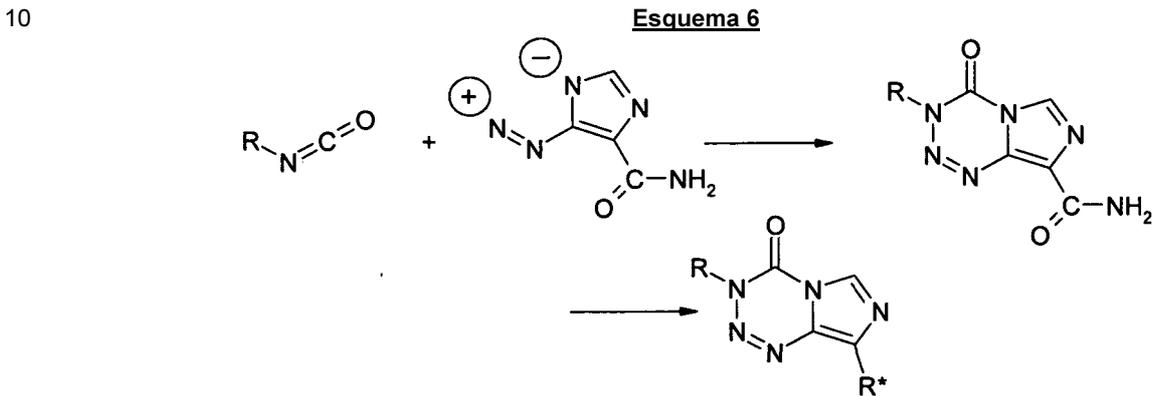


25 Un ejemplo específico de un método de este tipo, en el que el fragmento marcado isotópicamente se incorpora en la

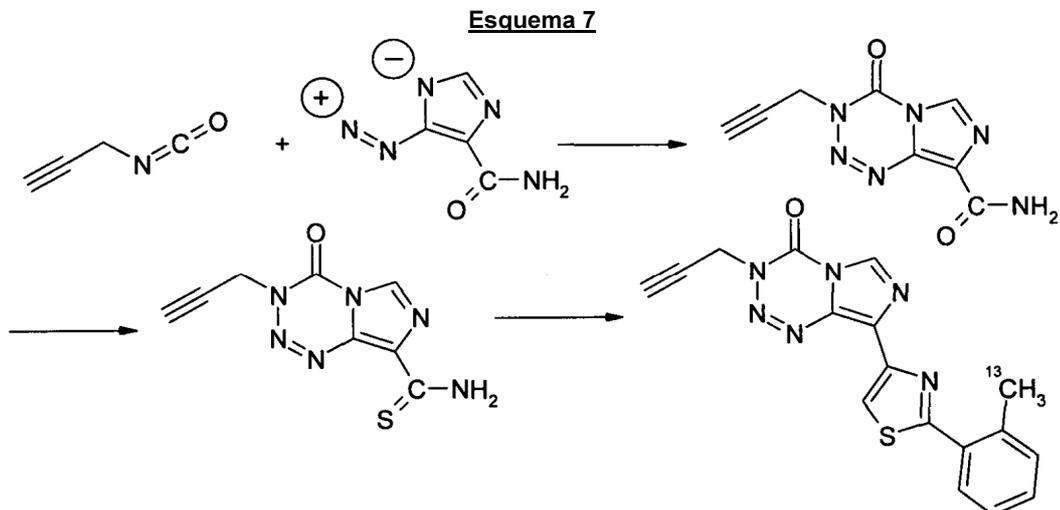
posición N-3 en una etapa temprana de la síntesis del compuesto objetivo, se ilustra en el siguiente esquema.



5 Como alternativa, puede introducirse un grupo marcado isotópicamente en la posición 8, más adelante en la síntesis del compuesto objetivo, por ejemplo, usando métodos ilustrados en el siguiente esquema, donde R* representa un grupo marcado isotópicamente.



15 Un ejemplo específico de un método de este tipo, en el que el fragmento marcado isotópicamente se incorpora en la posición C-8 en una etapa temprana de la síntesis del compuesto objetivo, se ilustra en el siguiente esquema.



Composiciones

5 Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Usos

15 Los compuestos 38TM descritos en el presente documento son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como, por ejemplo, el cáncer, etc.

Uso en métodos de inhibición de la proliferación celular, etc.

20 Los compuestos 38TM descritos en el presente documento, por ejemplo, (a) regulan (por ejemplo, inhiben) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) promueven la apoptosis; o (d) una combinación de uno o más de éstos.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la progresión del ciclo celular, promover la apoptosis o una combinación de uno o más de estos, *in vitro*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento.

En una realización, se proporciona el compuesto 38TM en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

30 Puede tratarse cualquier tipo de célula, incluyendo pero no limitadas a, las células cancerosas derivadas de tumores del pulmón, gastrointestinales (incluyendo, por ejemplo, el intestino, el colon), de la mama (mamarios), del ovario, de la próstata, del hígado (hepáticos), del riñón (renales), de la vejiga, del páncreas, del cerebro y de la piel.

35 Un experto en la materia es fácilmente capaz de determinar si un compuesto candidato regula o no (por ejemplo, inhibe) la proliferación celular, etc. Por ejemplo, en el presente documento se describen ensayos que pueden usarse convenientemente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular.

40 Por ejemplo, puede cultivarse una muestra de células (por ejemplo, de un tumor) *in vitro* y puede ponerse un compuesto en contacto con dichas células y observarse el efecto del compuesto sobre esas células. Como ejemplo de "efecto", puede determinarse el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Cuando se descubre que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, esto puede usarse como un marcador de pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en métodos de tratamiento de un paciente que porta células del mismo tipo celular.

Uso en métodos de terapia

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Uso en la fabricación de medicamentos

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en un tratamiento.

En una realización, el medicamento comprende el compuesto 38TM.

55 Afecciones que se tratan - Trastornos proliferativos y cáncer

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos), el tratamiento es el tratamiento de un trastorno proliferativo.

60 La expresión "afección proliferativa", como se usa en el presente documento, se refiere a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anormales que no es deseable, tal como el crecimiento neoplásico o hiperplásico.

65 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: una afección proliferativa caracterizada por la proliferación celular benigna, premaligna o maligna, incluyendo, pero no limitada a, las neoplasias, las hiperplasias y los tumores (por ejemplo, el histiocitoma, el glioma, el astrocitoma, el osteoma), los cánceres (véase a continuación), la psoriasis,

las enfermedades óseas, los trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), la fibrosis pulmonar, la aterosclerosis, la proliferación de células del músculo liso en los vasos sanguíneos, tales como la estenosis o la reestenosis después de la angioplastia.

5 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer.

10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer gastrointestinal, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, glioma, sarcoma, osteosarcoma, cáncer óseo, cáncer de la nasofaringe, carcinoma escamoso de cabeza o cuello, cáncer de piel, cáncer escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, linfoma o leucemia.

15 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de:

20 un carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de la vejiga, la mama, la colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), el riñón, la epidermis, el hígado, el pulmón (por ejemplo, el adenocarcinoma, el cáncer de pulmón microcítico y los carcinomas de pulmón no microcíticos), el esófago, la vesícula biliar, el ovario, el páncreas (por ejemplo, el carcinoma pancreático exocrino), el estómago, el cuello uterino, la tiroides, la próstata, la piel (por ejemplo, le carcinoma de células escamosas);

25 un tumor hematopoyético del linaje linfóide, por ejemplo la leucemia, la leucemia linfocítica aguda, el linfoma de células B, el linfoma de linfocitos T, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el linfoma de células pilosas o el linfoma de Burkett;

un tumor hematopoyético del linaje mielóide, por ejemplo las leucemias mieloides aguda y crónica, el síndrome mielodisplásico o la leucemia promielocítica;

un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo el fibrosarcoma o el rhabdomyosarcoma;

30 un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo el astrocitoma, el neuroblastoma, el glioma o schwannoma;

el melanoma; el seminoma; el teratocarcinoma; el osteosarcoma; la xerodermia pigmentosa; el queratoacantoma; el cáncer folicular de tiroides; o el sarcoma de Kaposi.

En una realización, el tratamiento es un tratamiento del cáncer de tumor sólido.

35 En una realización, el tratamiento es un tratamiento de un cáncer hemático.

En una realización, el tratamiento es un tratamiento del cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer colorrectal, el melanoma, el cáncer renal, el cáncer de próstata, el cáncer de esófago, el carcinoma escamoso de cabeza o cuello o el glioma.

40 En una realización, el tratamiento es un tratamiento del glioma.

En una realización, el cáncer se caracteriza por, o se caracteriza adicionalmente por, células madre tumorales.

45 En una realización, el cáncer es un cáncer MGMT-.

En una realización, el cáncer es un cáncer MGMT+.

50 En una realización, el cáncer es un cáncer de MMR competente.

En una realización, el cáncer es un cáncer de MMR deficiente.

En una realización, el cáncer es resistente a la temozolomida o refractario a la temozolomida.

55 En una realización, el cáncer es inherentemente resistente a la temozolomida o inherentemente refractario a la temozolomida.

En una realización, el cáncer es resistente a la temozolomida o refractario a la temozolomida después de la exposición a (por ejemplo, el tratamiento con) temozolomida.

60 El efecto antineoplásico puede surgir a través de uno o más mecanismos, incluyendo pero no limitados a, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la progresión del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la extensión de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la extensión de células tumorales en estructuras normales vecinas) o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada). Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de los cánceres descritos en el presente documento, independientemente de los mecanismos

analizados en el presente documento.

Tratamiento

5 El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto de tratar una afección, se refiere en general al tratamiento y la terapia, ya sea de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en los que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la tasa de progreso, una detención en la tasa de progreso, el alivio de los síntomas de la afección, la mejora de la afección y la cura de la afección. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, la profilaxis). Por ejemplo, el uso con pacientes que aún no han desarrollado la afección, pero que están en riesgo de desarrollar la afección, está abarcado en el término "tratamiento".

10 Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del cáncer, la reducción de la incidencia del cáncer, el alivio de los síntomas del cáncer, etc.

15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad de un compuesto o un material, una composición o una forma de dosificación que comprenden un compuesto, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con una pauta de tratamiento deseado.

Terapias de combinación

20 El término "tratamiento" incluye la combinación de tratamientos y terapias, en la que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, secuencialmente o simultáneamente. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en terapias de combinación, por ejemplo, junto con otros agentes, por ejemplo, agentes citotóxicos, agentes antineoplásicos, agentes dirigidos molecularmente, etc. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero no se limitan a, la quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en la inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en la terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); la cirugía; la radioterapia; la terapia fotodinámica; la terapia génica; y las dietas controladas.

25 Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar el tratamiento con un compuesto 38TM como se describe en el presente documento con uno o más de otros (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes o terapias que regulen el crecimiento celular o la supervivencia o la diferenciación a través de un mecanismo diferente, tratando de este modo varios rasgos característicos del desarrollo del cáncer.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto 38TM como se describe en el presente documento, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se describe a continuación.

35 La combinación particular sería a criterio del médico que seleccionaría las dosificaciones usando su conocimiento general común y las pautas de dosificación conocidas para un experto en la materia.

40 Los agentes (es decir, el compuesto 38TM descrito en el presente documento, más uno o más de otros agentes) pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente y pueden administrarse en pautas posológicas que varían individualmente y a través de diferentes vías. Por ejemplo, cuando se administran secuencialmente, los agentes pueden administrarse a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo, durante un período de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, separados por 1, 2, 3, 4 o más horas o incluso separados por períodos de tiempo incluso más largos cuando sea necesario), siendo la pauta posológica precisa adecuada a las propiedades del agente o agentes terapéuticos.

45 Los agentes (es decir, el compuesto 38TM descrito en el presente documento, además de uno o más de otros agentes) pueden formularse juntos en una sola forma de dosificación o, como alternativa, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Otros usos

50 Los compuestos 38TM descritos en el presente documento también pueden usarse como aditivos de cultivos celulares para inhibir la proliferación celular, etc.

55 Los compuestos 38TM descritos en el presente documento también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, con el fin de determinar si es probable que un hospedador candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

60 Los compuestos 38TM descritos en el presente documento también pueden usarse como patrón, por ejemplo, en un ensayo, con el fin de identificar otros compuestos, otros agentes antiproliferativos, otros agentes antineoplásicos,

etc.

Kits

5 Un aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende (a) un compuesto 38TM como se describe en el presente documento o una composición que comprende un compuesto 38TM como se describe en el presente documento, por ejemplo, preferentemente proporcionado en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas acerca de cómo administrar el compuesto o la composición.

10 Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las cuales el principio activo es un tratamiento adecuado.

Vías de administración

15 El compuesto 38TM o la composición farmacéutica que comprende el compuesto 38TM pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente ya sea por vía sistémica/periférica o tópica (es decir, en el sitio de la acción deseada).

20 Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, la oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, apósito, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, apósito, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante pulverizaciones nasales); ocular (por ejemplo, mediante colirios); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, mediante supositorios o enemas); vaginal (por ejemplo, mediante pesarios); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo la subcutánea, la intradérmica, la intramuscular, la intravenosa, la intraarterial, la intracardiaca, la intratecal, la intraespinal, la intracapsular, la subcapsular, la intraorbital, la intraperitoneal, la intratraqueal, la subcuticular, la intraarticular, la subaracnoidea y la intraesternal; mediante el implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

El sujeto/paciente

35 El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, un canguro, un wombat), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), un murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), un ave (por ejemplo, un pájaro), un cánido (por ejemplo, un perro), un felino (por ejemplo, un gato), un equino (por ejemplo, un caballo), un porcino (por ejemplo, un cerdo), un ovino (por ejemplo, una oveja), un bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, un tití, un babuino), un simio superior (por ejemplo, un gorila, un chimpancé, un orangután, un gibón) o un ser humano.

40 Además, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

45 Aunque es posible administrar el compuesto 38TM solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprenda al menos un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero no limitados a, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascaradores, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. La formulación puede comprender adicionalmente otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

55 Por tanto, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas, como se han definido anteriormente, y métodos de fabricación de una composición farmacéutica que comprenden mezclar al menos un compuesto 38TM, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades individuales (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosis) del compuesto.

65 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, un ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y acorde con una relación

beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc., también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

5 Pueden encontrarse vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, quinta edición, 2005.

10 Las formulaciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el compuesto con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.) y después dando forma al producto, si es necesario.

15 La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; una liberación inmediata, retardada, temporizada o sostenida; o una combinación de las mismas.

20 Las formulaciones pueden estar adecuadamente en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite-en-agua, agua-en-aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, los comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, las cápsulas de gelatina dura y blanda), sellos, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizaciones, nieblas o aerosoles.

25 Las formulaciones pueden proporcionarse convenientemente en forma de un parche, apósito adhesivo, venda, vendaje o similar, que está impregnado con uno o más compuestos y, opcionalmente, uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo potenciadores de la penetración, infiltración y absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse adecuadamente en forma de un depósito o reservorio.

30 El compuesto puede disolverse, suspenderse o mezclarse con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otra micropartícula que está diseñada para dirigir el compuesto, por ejemplo, a componentes sanguíneos o a uno o más órganos.

35 Las formulaciones adecuadas para la administración oral (por ejemplo, por ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite-en-agua, agua-en-aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, bolos.

40 Las formulaciones adecuadas para la administración bucal incluyen colutorios, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, apósitos adhesivos, depósitos y reservorios. Las pastillas para chupar normalmente comprenden el compuesto en una base aromatizada, por lo general sacarosa y goma arábiga o tragacanto. Las pastillas normalmente comprenden el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga. Los enjuagues bucales normalmente comprenden el compuesto en un vehículo líquido adecuado.

45 Las formulaciones adecuadas para administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas y pastillas.

50 Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosa oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite-en-agua, agua-en-aceite), enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, apósitos adhesivos, depósitos y reservorios.

55 Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite-en-agua, agua-en-aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, apósitos adhesivos, depósitos y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones y aceites, así como parches, apósitos adhesivos, vendas, vendajes, depósitos y reservorios.

60 Los comprimidos pueden prepararse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse mediante la compresión en una máquina adecuada del compuesto en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada); agentes tensioactivos o

dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromatizantes, agentes potenciadores del aroma y edulcorantes. Los comprimidos moldeados pueden hacerse mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del compuesto del mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para influir en la liberación, por ejemplo un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino distintas del estómago.

Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o una miscible con agua.

Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de crema aceite-en-agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen el dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase oleosa, que puede comprender opcionalmente meramente un emulsionante (también conocido como emulgente) o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante o estabilizantes constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y/o la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizantes de la emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio. La elección de aceites o grasas para la formulación adecuados se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas ya que la solubilidad del compuesto en la mayoría de los aceites que más probablemente se usan en formulaciones farmacéuticas en emulsión puede ser muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los ésteres preferidos los tres últimos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como vaselina filante blanca y/o la vaselina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, donde el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, las pulverizaciones nasales, las gotas nasales o la administración por aerosol mediante un nebulizador, incluyen las soluciones acuosas u oleosas del compuesto.

Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, donde el vehículo es un sólido, incluyen, por ejemplo, las presentadas en forma de un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se administra de la manera en que se toma el rafe, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde el recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz.

Las formulaciones adecuadas para la administración pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación) incluyen las presentadas en forma de una pulverización de aerosol desde un envase presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gases adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración ocular incluyen los colirios en los que el compuesto se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal pueden presentarse en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o en forma de una solución o suspensión para el tratamiento mediante un enema.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones,

cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contengan además del compuesto, vehículos de los tipos conocidos en la técnica como apropiados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección), incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, estériles, apirógenos (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, se suspende o se proporciona de otra forma (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre (u otro fluido corporal pertinente) del receptor previsto. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen la solución para inyección de cloruro de sodio, la solución de Ringer o la solución para inyección de Ringer lactato. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo el agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Dosificación

Se apreciará por un experto en la materia que las dosificaciones apropiadas de los compuestos 38TM y de las composiciones que comprenden los compuestos 38TM, pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima implicará generalmente el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualesquier riesgos o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores incluyendo, pero no limitados a, la actividad del compuesto 38TM particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto 38TM, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad de la afección y la especie, sexo, edad, peso, afección, salud general e historial médico previo del paciente. La cantidad de compuesto 38TM y la vía de administración quedarán en última instancia a criterio del médico, veterinario o clínico, aunque generalmente la dosis se seleccionará para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que logren el efecto deseado sin causar efectos secundarios perjudiciales o deletéreos sustanciales.

La administración puede efectuarse en una dosis, continuamente o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo del curso del tratamiento. Los métodos de determinación de los medios y las dosificaciones de administración más eficaces son bien conocidos por los expertos en la materia y variarán con la formulación usada para la terapia, la finalidad de la terapia, la célula o células objetivo que se tratan y el sujeto que se trata. Las administraciones únicas o múltiples pueden realizarse con el nivel de dosis y el patrón que se seleccionen por el médico, veterinario o clínico.

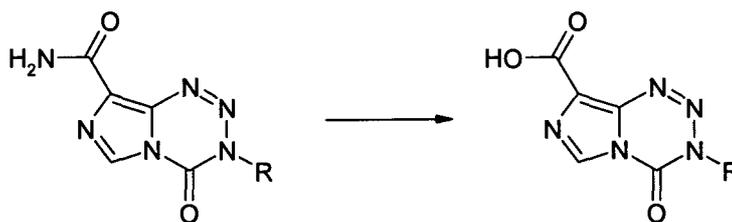
En general, una dosis adecuada del compuesto 38TM está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto parental y por ello el peso real que se usa se incrementa proporcionalmente.

Ejemplos

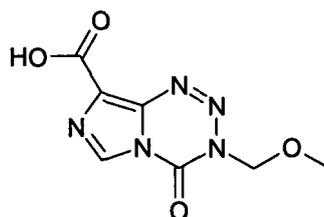
Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención, como se describe en el presente documento.

(I) Preparación de ácidos C8-carboxílicos

A una solución (o casi solución) de la carboxamida apropiada en ácido trifluoroacético (1 ml/mmol de carboxamida) en un baño de agua a temperatura ambiente se le añadió una solución de nitrito de sodio (0,25 g/mmol de carboxamida) en agua (0,5 ml/mmol carboxamida) durante 30-60 minutos. Después, la mezcla se calentó durante 3 horas a 35 °C (tiempo durante el cual el color de la mezcla se aclaró considerablemente) y después se dejó enfriar, antes de verterse sobre hielo. El precipitado resultante se filtró y se secó en la estufa de vacío.

Síntesis 1

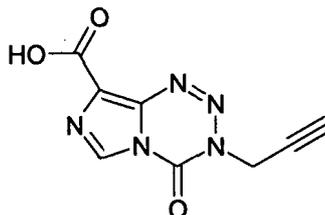
5 Ácido 3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico



10 Usando el método general, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color beige (78 %). δ_H (DMSO- d_6) 13,39 (1H, s a), 8,86 (1H, s), 5,62 (2H, s), 3,42 (3H, s). IR (cm^{-1}) 1753, 1711, 1560.

Síntesis 2

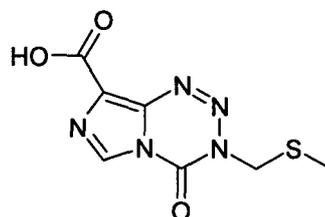
15 Ácido 4-oxo-3-(prop-2-ynil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico



20 Usando el método general, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (60 %). δ_H (DMSO- d_6) 13,39 (1H, s a), 8,85 (1H, s), 5,15 (2H, d, $J = 2,5$), 3,53 (1H, t, $J = 2,5$). IR (cm^{-1}) 1742, 1709, 1452.

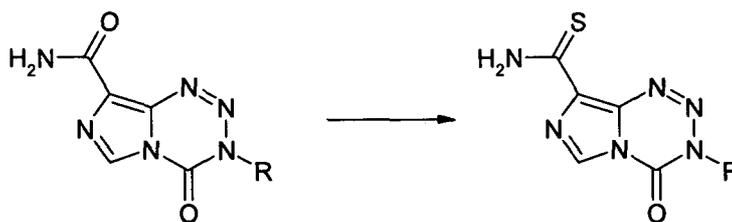
Síntesis 3

25 Ácido 3-(metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico.

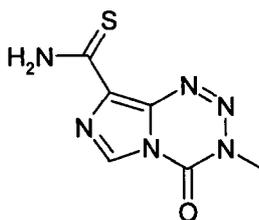


Usando el método general, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color crema pálido (66 %). δ_H (DMSO- d_6) 13,37 (1H, s a), 8,85 (1H, s), 5,44 (2H, s), 2,26 (3H, s). IR (cm^{-1}) 1749, 1716, 1458.

30 (ii) Preparación de C8-tioamidas

Síntesis 4

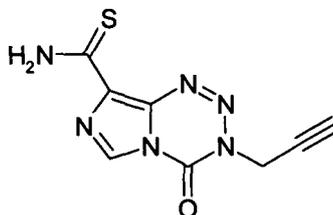
5 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida



10 Una mezcla de temozolomida (3 g, 15,5°mmol) y reactivo de Belleau (4,49 g, 8,5°mmol) se sometió a reflujo en DCM (80 ml) durante la noche. La reacción se interrumpió con agua y el precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color naranja. (2,75 g, 84 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 9,92 (1 H, s), 9,45 (1 H, s), 8,81 (1 H, s), 3,85 (3H, s).

Síntesis 5

15 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida (TT-001)

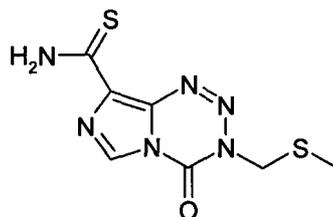


20 Se agitaron 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (13,75°mmol), pentasulfuro de fósforo (10,98°mmol) y hexametildisiloxano (32,93°mmol) en DCM a 40 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción en bruto se vertió directamente en una columna y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con MeCN al 10 %/DCM. Rendimiento = 56 %. δ_{H} (DMSO- d_6) 9,97 (1 H, s a), 9,48 (1H, s a), 8,85 (1 H, s), 5,14 (2H, d, $J = 2,5$), 3,53 (1 H, t, $J = 2,5$).

25

Síntesis 6

3-(Metiltioetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida

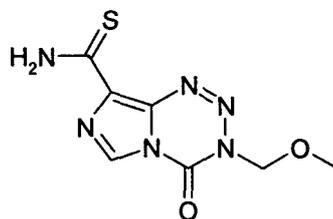


30

35 Se añadió pentasulfuro de fosforo (25 mg, 0,11°mmol) en una porción a una suspensión de 3-(metiltioetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida y hexametildisiloxano (85 mg; 0,112 ml, 0,525°mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (95:5) como eluyente para proporcionar 39 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (rendimiento del 36 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 9,95 (1 H, s), 9,47 (1 H, s), 8,85 (1H, s), 5,43 (2H, s), 2,26 (3H, s).

Síntesis 7

3-(Metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida



5

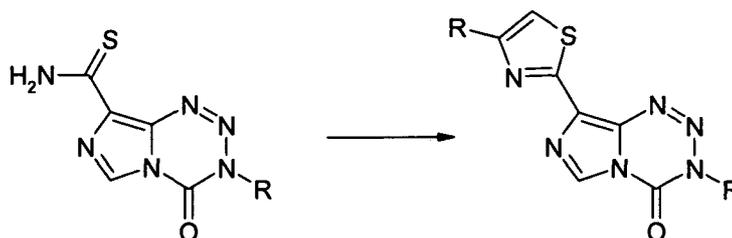
se agitaron 3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (0,100 g, 0,446^ommol), pentasulfuro de fósforo (27 mg; 0,06^ommol) y hexametildisiloxano (87 mg; 0,114 ml; 0,535^ommol) en DCM a reflujo durante 24 horas. Después de 24 horas, se añadió una segunda parte de P₂S₅ (27 mg; 0,06^ommol) y el reflujo continuó durante 24 horas adicionales, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con EtOAc, Et₂O y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (rendimiento del 67 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,95 (1 H, s a), 9,47 (1H, s a), 8,85 (1 H, s), 5,74 (2H, s) y 3,40 (3H, s).

10

15 (III) Preparación de C8-tiazoles

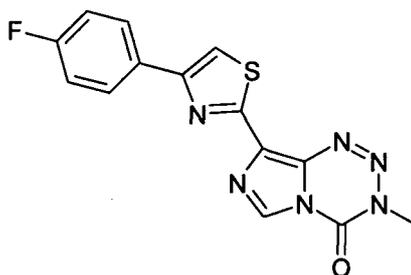
A una solución de la C-8 tioamida apropiada (1 eq.) en acetonitrilo (15 ml/mmol) se le añadió la α-bromo cetona apropiada (1 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Si se presentó un precipitado sólido, se filtró; de lo contrario la mezcla de reacción se añadió ya sea directamente en una columna o se concentró y el sólido se lavó y se purificó mediante cromatografía en columna (MeCN al 5-10 %/DCM) en caso necesario.

20

Síntesis 8

25

8-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)-3-metilimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-001)

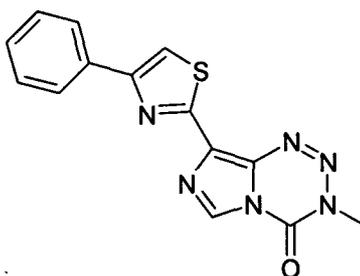


30 Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo el compuesto del título con adición de agua a la mezcla de reacción tras la finalización. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento del 90 %. δ_H (DMSO-d₆) 8,91 (1 H, s), 8,30 (1H, s) 8,13 (2H, dd, J = 8,9, 5,5), 7,34 (2H, t, J = 8,9), 3,89 (3H, s).

Síntesis 9

35

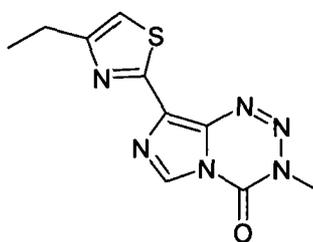
3-Metil-8-(4-feniltiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-002)



- 5 Usando el método general para 8-tiazoles, donde la mezcla de reacción se calentó durante 4 horas y se añadió agua después del enfriamiento, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo brillante, que se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. p.f. 180-182 °C. Rendimiento del 78 %. δ_H (DMSO- d_6) 8,92 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,09 (2H, d, $J = 7,1$), 7,52 (2H, t, $J = 7,6$), 7,39-7,43 (1H, m), 3,89 (3H, s).

Síntesis 10

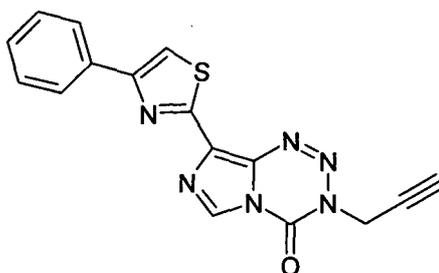
- 10 8-(4-Etiltiazol-2-il)-3-metilimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-003)



- 15 Usando el método general para 8-tiazoles, el compuesto del título se obtuvo después de la adición de agua a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó. Rendimiento del 56 %.

Síntesis 11

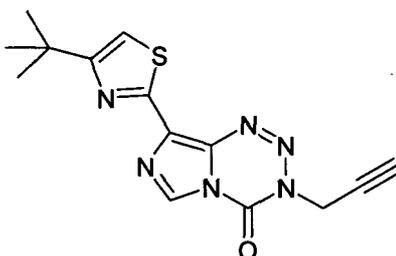
- 20 8-(4-Feniltiazol-2-il)-3-(prop-2-ynil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-004)



- 25 Usando el método general para 8-tiazoles, la mezcla de reacción en bruto se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeCN/DCM 1/5 para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 83 %. δ_H (DMSO- d_6) 8,96 (1 h, s), 8,34 (1H, s), 8,90 (2H, d, $J = 7,2$), 7,51 (2H, t, $J = 7,6$), 7,42 (1H, t, $J = 7,2$), 5,16 (2H, d, $J = 2,5$), 3,54 (1H, t, $J = 2,5$).

Síntesis 12

- 30 8-(4-terc-Butiltiazol-2-il)-3-(prop-2-ynil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-020)

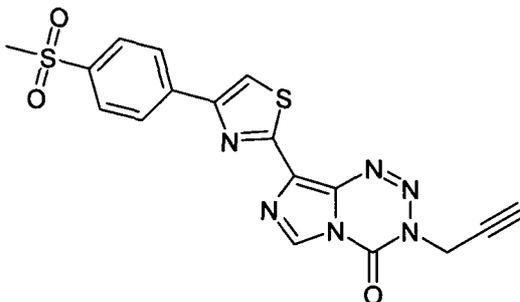


Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto y se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeCN al 2 %/DCM, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 90 %. δ_H (DMSO- d_6) 8,48 (1H, s), 7,12 (1H, s), 5,13 (2H, d, $J = 2,4$), 2,44 (1 H, t, $J = 2,4$), 1,44 (9H, s).

5

Síntesis 13

8-(4-(4-(Metilsulfonyl)fenil)tiazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-025)



10

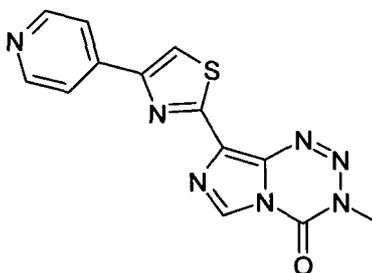
Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto y se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeCN al 10 %/DCM, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 48 %. δ_H (DMSO- d_6) 8,98 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 8,34 (2H, dt, $J = 8,8, 1,6$), 8,06 (2H, dt, $J = 8,8, 1,6$), 5,16 (2H, d, $J = 2,4$), 3,55 (1 H, t, $J = 2,8$), 3,28 (3H, s).

15

Síntesis 14

3-Metil-8-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-013)

20



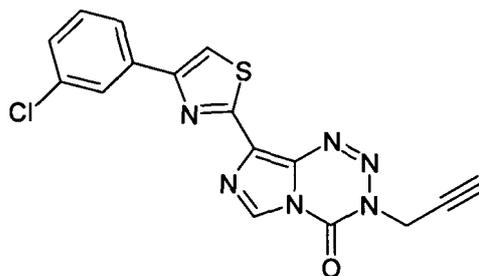
Se agitaron 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida (0,48°mmol), 2-bromo-1-(4-piridil)-1-etanona (0,48°mmol) y DBU (2 gotas) en MeCN (2 ml) durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró, se disolvió en solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (5 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 7 %. δ_H (DMSO- d_6) 8,73 (2H, dd, $J = 4,8, 1,6$), 8,52 (1H, s), 7,95 (2H, dd, $J = 4,4, 1,6$), 7,91 (1H, s), 4,10 (3H, s).

25

Síntesis 15

8-(4-(3-Clorofenil)tiazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-023)

30



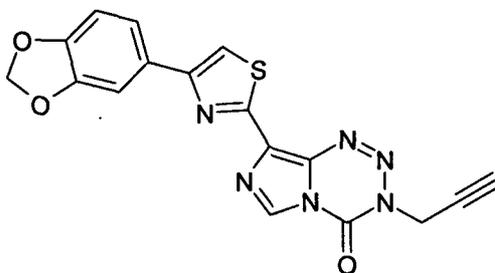
35

Se agitaron 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida (0,43°mmol) y cloruro de 3'-clorofenacilo (0,43°mmol) en MeCN (2 ml) durante 60 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeCN al 10 %/DCM, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 48 %. δ_H (DMSO- d_6) 8,98 (1H, s), 8,50 (1 H, s), 8,14 (1H, t, $J = 1,6$), 8,06 (1 H,

dt, $J = 8,0, 1,2$), 7,55 (1 H, t, $J = 8,0$), 7,47 (1 H, ddd, $J = 8,0, 2,0, 1,2$), 5,16 (2H, d, $J = 2,4$), 3,56 (1H, t, $J = 2,4$).

Síntesis 16

5 8-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tiazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-026)

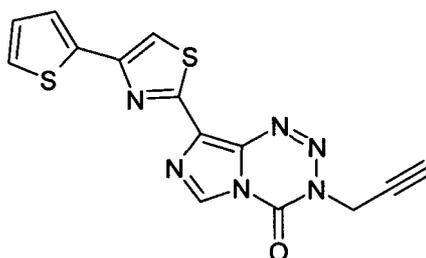


10 Se agitaron 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida (0,22°mmol), 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-bromoetan-1-ona (0,22°mmol) y trietilamina (0,22°mmol) en MeCN (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con MeCN 3 → 5 %/DCM, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 59 %. δ_H (DMSO- d_6) 9,01 (1 H, s), 8,27 (1H, s), 7,70 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$) 7,67 (1H, d, $J = 1,6$), 7,10 (1H, d, $J = 8,4$), 6,16 (2H, s), 5,21 (2H, d, $J = 2,4$), 3,60 (1H, t, $J = 2,4$).

15

Síntesis 17

3-(Prop-2-inil)-8-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-029)

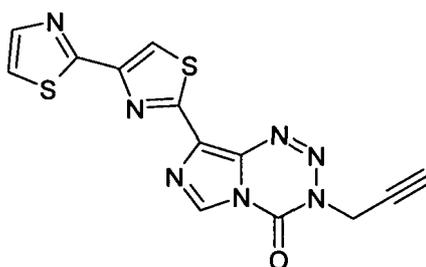


20

25 Se agitaron 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida (0,43°mmol) y 2-bromo-1-(2-tienil)-1-etanona (0,43°mmol) en MeCN seco (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado que se retiró por filtración y se trató con resina de intercambio iónico básica. Después de la retirada de la resina, el licor se recombinó con el filtrado original y se evaporó a sequedad antes de purificarse mediante cromatografía en columna eluyendo con MeCN al 5 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 73 %. δ_H (DMSO- d_6) 8,95 (1 H, s), 8,16 (1 H, s) 7,67 (1 H, dd, $J = 3,6, 1,2$), 7,58 (1 H, dd, $J = 4,8, 1,2$), 7,16 (1 H, dd, $J = 4,8, 3,6$), 5,14 (2H, d, $J = 2,4$), 3,53 (1 H, t, $J = 2,4$).

Síntesis 18

8-(2,4'-Bitiazol-2'-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-028)



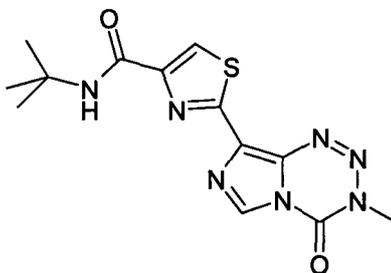
35

40 Se agitaron 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida (0,43°mmol) y 2-bromo-1-(1,3-tiazol-2-il)etanona (0,43°mmol) en MeCN (2 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción que contenía un precipitado recién formado se trató con suficiente trietilamina para solubilizarse antes de evaporarse a sequedad y purificarse mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeCN al 10 %/DCM, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 38 %. δ_H (DMSO- d_6) 9,00 (1 H, s) 8,44 (1 H, s), 7,97 (1 H,

d, $J = 3,2$), 7,85 (1 H, d, $J = 2,8$), 5,16 (2H, d, $J = 2,4$), 3,55 (1 H, t, $J = 2,4$).

Síntesis 19

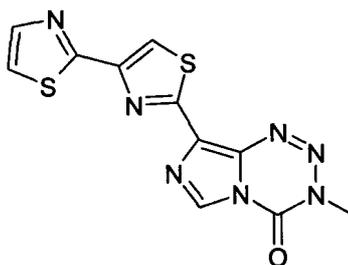
- 5 N-terc-Butil-2-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)tiazol-4-carboxamida (VWV-009)



- 10 Usando el método general para 8-tiazoles y donde se añadieron unas pocas gotas de diclorometano a la mezcla de reacción para disolver los materiales de partida, el compuesto del título se obtuvo y se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{CHCl}_3/\text{MeCN}$ 19/1 \rightarrow 9/1). Rendimiento del 69 %. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,85 (1 H, s), 7,45 (1 H, s), 3,85 (3H, s), 1,36 (9H, s).

Síntesis 20

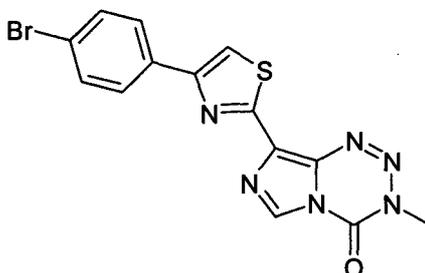
- 15 8-(2,4'-Bitiazol-2'-il)-3-metilimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-010)



- 20 Usando el método general para 8-tiazoles, el producto precipitó en la mezcla de reacción y se lavó con acetonitrilo, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 99 %. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,95 (1 H, s); 8,42 (1 H, s), 7,97 (1 H, d, $J = 3,2$), 7,85 (1 H, d, $J = 3,2$), 3,90 (Me, s, 3H).

Síntesis 21

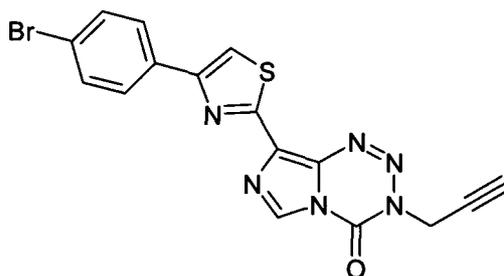
- 25 8-(4-(4-Bromofenil)tiazol-2-il)-3-metilimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-022)



- 30 Se agitaron 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (0,48 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (0,48 mmol) en MeCN durante la noche a temperatura ambiente. Permaneció un sólido de ligero color amarillo que se separó por filtración antes de que la mezcla restante se purificara mediante cromatografía en capa fina preparativa, eluyendo con MeCN al 10 %/DCM, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del = 81 %. δ_{H} (DMSO- d_6): 8,92 (1 H, s), 8,39 (1H, s), 8,04 (2H, d, $J = 8,8$), 7. (2H, d, $J = 8,8$), 3,89 (3H, s).

Síntesis 22

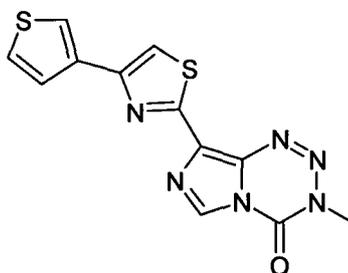
- 8-(4-(4-Bromofenil)tiazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-021)



- 5 Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo un precipitado que se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeCN al 2,5 %/DCM, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento del 33 %. δ_{H} (DMSO- d_6): 8,54 (1H, s), 7,95 (2H, d, $J = 8,4$), 7,71 (1 H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,4$), 5,19 (2H, d, $J = 2,4$), 2,49 (2H, t, $J = 2,8$), 2,03 (1 H, s).

Síntesis 23

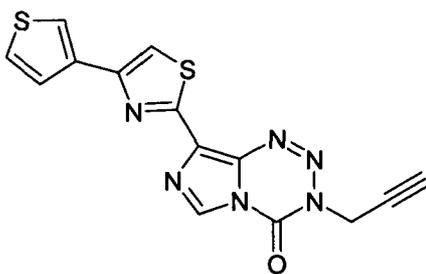
- 10 3-Metil-8-(4-(tiofen-3-il)thiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WWV-012)



- 15 Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto que se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con MeCN 5 \rightarrow 10 %/DCM, para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento = 50 %. δ_{H} (DMSO- d_6): 8,91 (1H, s), 8,14 (s, 1 H), 8,01 (1 H, dd, $J = 2,8, 1,1$), 7,68 (2H, m) 3,89 (1 H, s).

Síntesis 24

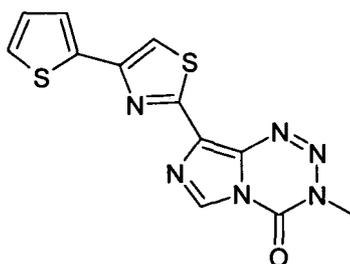
- 20 3-(Prop-2-inil)-8-(4-(tiofen-3-il)thiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WWV-024)



- 25 Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto que se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con MeCN 5 \rightarrow 10 %/DCM para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 39 %. δ_{H} (DMSO- d_6): 8,95 (1 H, s), 8,16 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, $J = 2,8, 1,6$), 7,69 (2H, m), 5,15 (2H, d, $J = 2,4$), 3,54 (1 H, t, $J = 2,4$).

Síntesis 25

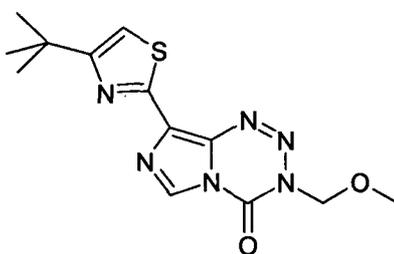
- 30 3-Metil-8-(4-(tiofen-2-il)thiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WWV-011)



- Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto que se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, (CHCl₃/MeCN 19/1), para proporcionar el compuesto del título.
 5 Rendimiento del 75 %. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,92 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,68 (1H, dd, $J = 3,6, 1,2$), 7,67 (1H, dd, $J = 5,2, 1,2$), 7,17 (1H, dd, $J = 4,8, 3,6$), 3,89 (3H, s).

Síntesis 26

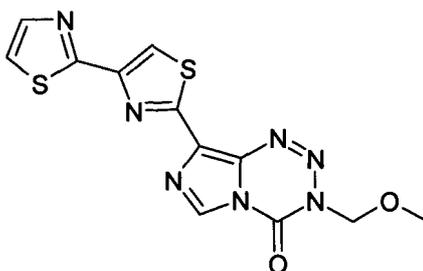
- 10 8-(4-terc-Butiltiazol-2-il)-3-(metoximetil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-014)



- Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto que se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con DCM a DCM:MeOH, 10:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 87 %). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,90 (1H, s), 7,47 (1H, s), 5,59 (2H, s), 3,42 (3H, s), 1,36 (9H, s).

Síntesis 27

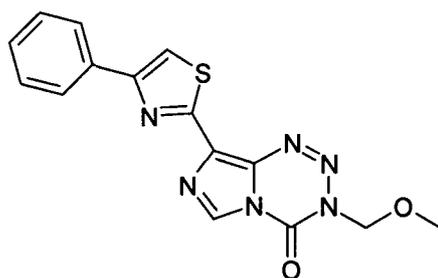
- 20 8-(2,4'-Bitiazol-2'-il)-3-(metoximetil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-015)



- Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto que se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con DCM a DCM:MeOH, 1:1, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 74 %). δ_{H} (DMSO-d₆) 9,11 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 3,2$), 7,97 (1H, d, $J = 3,2$), 5,71 (2H, s), 3,56 (3H, s).

Síntesis 28

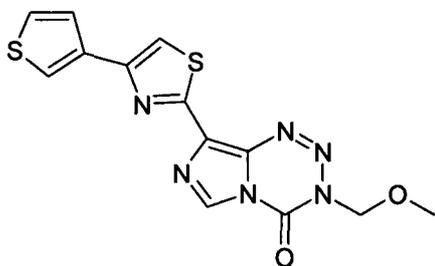
- 3-(Metoximetil)-8-(4-feniltiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-016)



- 5 Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto que se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con DCM a DCM:MeOH, 10:1, para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 54 %). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,96 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,80 (2H, d, $J = 7$), 7,52 (2H, t, $J = 7$), 7,41 (1 H, tt, $J = 1,2$), 5,40 (2H, s), 3,43 (3H, s).

Síntesis 29

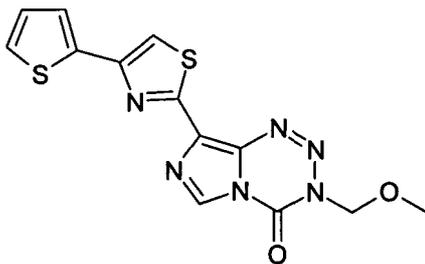
- 10 3-(Metoximetil)-8-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-017)



- 15 Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto que se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con DCM a DCM:MeOH, 10:1, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 37 %). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,94 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 8,01 (1 H, dd, $J = 3,2, 1,6$), 7,68-7,64 (2H, m), 5,60 (2H, s), 3,42 (3H, s).

Síntesis 30

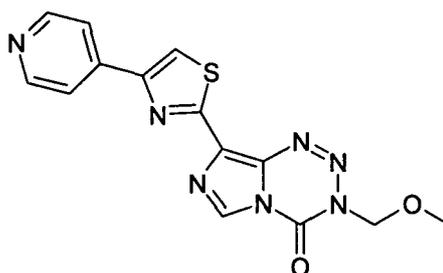
- 20 3-(Metoximetil)-8-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-018)



- 25 Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto que se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con DCM a DCM:MeOH, 10:1, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 95 %). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,95 (1H, s), 8,16 (1 H, s), 7,68 (1 H, dd, $J = 3,6, 1,2$), 7,59 (1H, dd, $J = 4,8, 1,2$), 7,17 (1 H, dd, $J = 4,8, 3,6$), 5,61 (2H, s), 3,43 (3H, s).

Síntesis 31

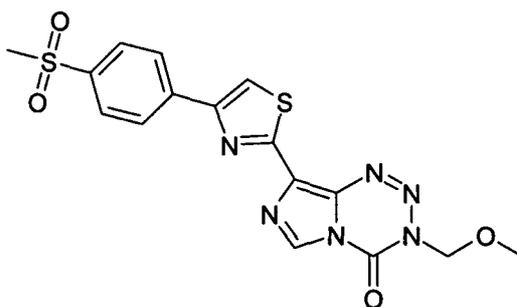
- 30 3-(Metoximetil)-8-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-019)



5 Se agitó 3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida (0,050 g, 0,208^ommol) en MeCN (2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ y después se añadió clorhidrato de 2-bromo-1-(4-piridinil-1-etanona (0,064 g, 0,227^ommol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml, 3 veces) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color naranja (0,036 g). Después, el sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente, DCM (100 %) a DCM:MeCN, 10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,029 g, 41 %); δ_H (DMSO-d₆) 9,06 (1H, s), 8,77-8,76 (2H, m), 8,74 (1H, s), 8,10-8,08 (2H, m), 5,82 (2H, s), 3,51 (3H s).

Síntesis 32

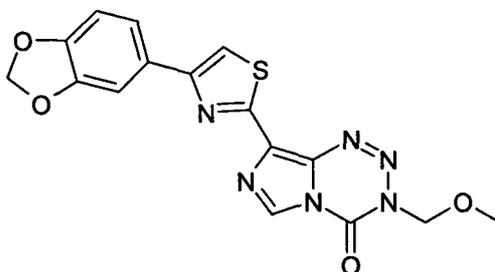
15 3-(Metoximetil)-8-(4-(4-(metilsulfonyl)fenil)thiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-027)



20 Usando el método general para 8-tiazoles, se obtuvo una mezcla de reacción en bruto que se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con DCM a DCM:MeCN, 10:1, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 70 %). δ_H (DMSO-d₆) 9,00 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 8,36 (2H, d, $J = 8,8$), 8,07 (2H, d, $J = 8,4$), 5,64 (2H, s), 3,45 (3H, s), 3,27 (3H, s).

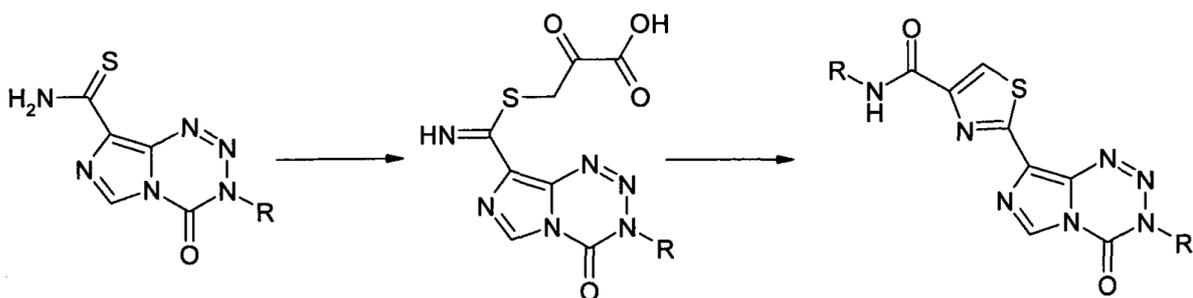
Síntesis 33

25 (Metoximetil)-8-(4-(4-(metilsulfonyl)fenil)thiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-032)

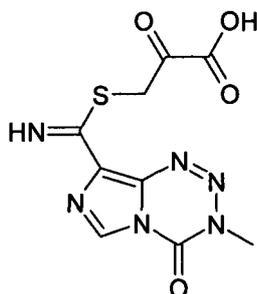


30 Usando el método general para 8-tiazoles y después de agitar la mezcla de reacción durante 6 días, la mezcla de reacción en bruto se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con DCM a DCM:MeCN, 10:1, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 55 %). δ_H (DMSO-d₆) 9,02 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,85-7,67 (2H, m), 7,12 (1H, d, $J = 8,0$), 6,15 (2H, s), 5,69 (2H, s), 3,68 (3H, s).

35 (IV) Preparación de 8-tiazol-4-carboxamidas

Síntesis 34

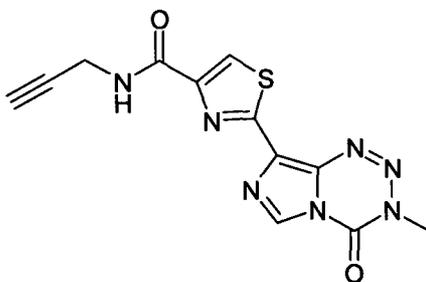
- 5 Ácido 3-(imino(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)metiltio)-2-oxopropanoico



- 10 A una solución de ácido 3-bromopirúvico (1,388 g; 8,3°mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) se le añadió 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida (1,000 g; 4,8°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con DCM (15 ml, 3 veces) y éter dietílico (20 ml, 2 veces) y el sólido de color amarillo pálido (1,20 g; 84 %) se usó sin purificación adicional.

Síntesis 35

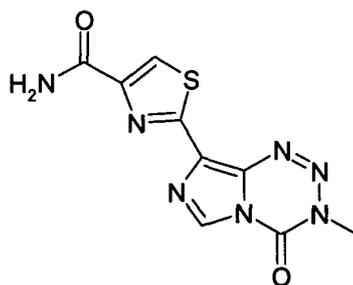
- 15 2-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)-N-(prop-2-inil)tiazol-4-carboxamida (VWV-005)



- 20 A una solución de ácido 3-(imino(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)metiltio)-2-oxopropanoico (0,65 g; 2,2°mmol) en THF seco (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloroforniato de isobutilo (0,60 ml; 4,4°mmol), seguido de trietilamina (0,62 ml; 4,4°mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadió propargilamina (0,28 ml; 4,4°mmol) y se continuó agitando durante 3 horas adicionales. El precipitado se lavó con agua (15 ml, 5 veces) y éter dietílico (15 ml, 2 veces) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,250 g; 36 %). δ_H (DMSO- d_6) 3,13 (1 H, m), 3,89 (3H, s), 4,10 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,68 (1H, t, $J = 5,9$), 8,95 (1 H, s).

Síntesis 36

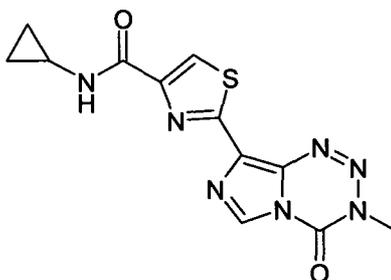
- 30 2-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)tiazol-4-carboxamida (VWV-007)



5 A una solución de ácido 3-(imino(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)metiltio)-2-propanoico (0,700 g; 2,5°mmol) en THF seco (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloroformiato de isobutilo (0,50 ml; 3,8°mmol), seguido de trietilamina (0,53 ml; 3,8°mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadió solución de amoníaco (0,5 M en dioxano; 20 ml) y se continuó agitando durante 3 horas adicionales. El precipitado se filtró, se lavó con agua (20 ml, 5 veces) y éter dietílico (15 ml, 2 veces) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,223 g; 40 %). δ_H (DMSO- d_6) 8,94 (1H, s), 8,42 (1H, s), 7,74 (1H, s a), 7,59 (1H, s a), 3,89 (3H, s).

10 Síntesis 37

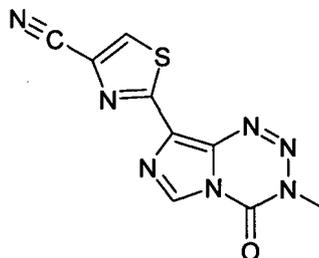
N-Ciclopropil-2-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)thiazol-4-carboxamida (WW-008)



15 A una solución de ácido 3-(imino(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)metiltio)-2-oxopropanoico (0,500 g; 1,8°mmol) en THF seco (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloroformiato de isobutilo (0,47 ml; 3,6°mmol), seguido de trietilamina (0,51 ml; 3,6°mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadió ciclopropilamina (0,206 g; 3,6°mmol) y se continuó agitando durante 3 horas adicionales. El precipitado se filtró, se lavó con agua (20 ml, 5 veces) y éter dietílico (15 ml, 2 veces) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,278 g; 49 %). δ_H (DMSO- d_6) 8,94 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,22 (1 H, d, $J = 4,3$), 3,89 (3H, s), 2,88 (1 H, m), 0,66 -0,76 (4H, m).

25 Síntesis 38

2-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)thiazol-4-carbonitrilo (WW-006)



30 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida: A cianuro de trimetilsililo (0,744 g; 7,5°mmol) se le añadió bromuro de 2-bromoacetilo (1,010 g; 5°mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas y después se calentó a 70 °C durante 3 horas. Los materiales de partida sin reaccionar se retiraron a presión reducida a 120 °C. La mezcla en bruto se usó sin purificación adicional.

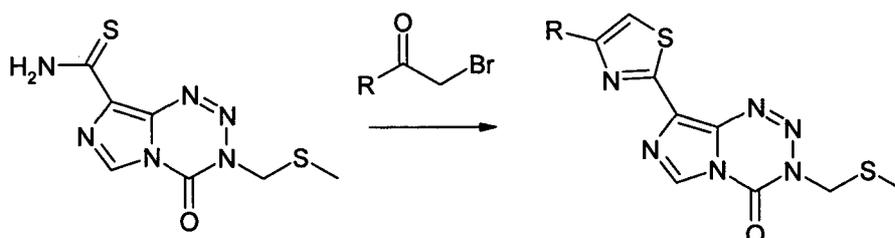
35 A 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida (0,100 g; 0,48°mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió cianuro de 2-bromoacetilo (0,070 g; 0,48°mmol) y la mezcla se agitó durante 8 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (DCM:CH₃CN 5:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (0,070 mg; 57 %). δ_H (DMSO- d_6)

3,90 (3H, s), 8,98 (1H, s), 9,02 (1 H, s).

(V) Preparación de N3-Sulfuros/sulfóxidos de C8-tiazoles

- 5 Una mezcla de la α -bromocetona (1 eq.) apropiada y 3-(metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbotioamida en acetonitrilo (~1 ml/0,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una elución en gradiente de DCM:hexano (50:50) a DCM:MeOH (95:5) para proporcionar los compuestos objetivo en un rendimiento del 62-86 %.

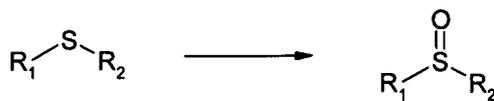
10



15

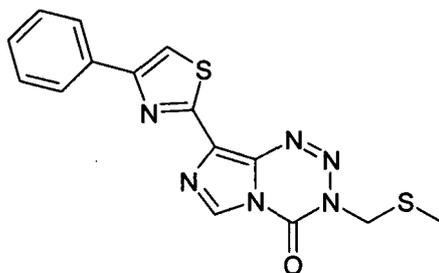
Una solución acuosa de Oxone™ (2,2 eq.) se añadió gota a gota a una solución del sulfuro apropiado en DMF (4 ml/100 mg) y la reacción se controló por TLC (tiempo de reacción: 5 a 20 horas). La suspensión resultante se vertió en hielo y el precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico. El producto en bruto se analizó por RMN para detectar cualquier material de partida restante. En caso necesario, el producto en bruto se suspendió en DMF y se añadió una solución acuosa de Oxone™ (0,5 eq.). El producto se trató como anteriormente y el proceso se repitió hasta que se obtuvo una conversión adecuada (> 95 %) (rendimiento del 37-67 %).

20



Síntesis 39

- 25 3-(Metiltiometil)-8-(4-feniltiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-030)

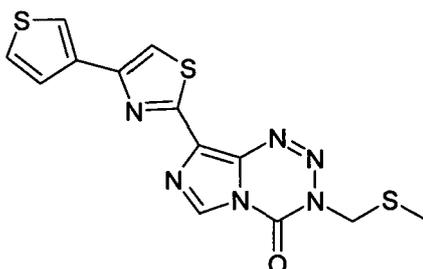


30

Usando el método general, se obtuvo el compuesto del título. δ_H (DMSO- d_6): 8,96 (1 H, s), 8,34 (1H, s), 8,10-8,08 (2H, m), 7,53-7,49 (2H, m), 7,39-7,43 (1H, m), 5,45 (2H, s), 2,29 (3H, s).

Síntesis 40

- 35 3-(Metiltiometil)-8-(4-(tiofen-3-il)thiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-035)

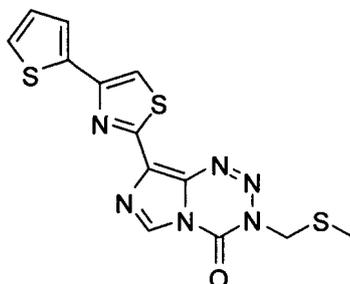


Usando el método general, se obtuvo el compuesto del título. δ_H (DMSO- d_6): 8,95 (1 H, s), 8,16 (1 H, s), 8,03 (1 H,

dd, $J = 2,8, 1,3$), 7,70 (1 H, dd, $J = 5,0, 1,3$), 7,68 (1H, dd, $J = 5,0, 2,8$), 5,45 (2H, s), 2,29 (3H, s).

Síntesis 41

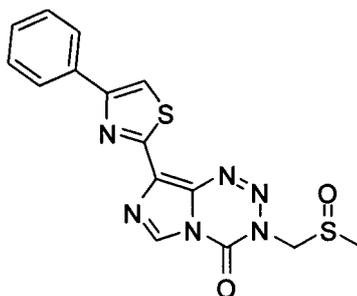
5 3-(Metiltiometil)-8-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-034)



10 Usando el método general, se obtuvo el compuesto del título. δ_H (DMSO- d_6): 8,95 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,68 (1 H, dd, $J = 3,6, 1,2$), 7,60 (1 H, dd, $J = 5,0, 1,2$), 7,17 (1 H, dd, $J = 5,0, 3,6$), 5,44 (2H, s), 2,29 (3H, s).

Síntesis 42

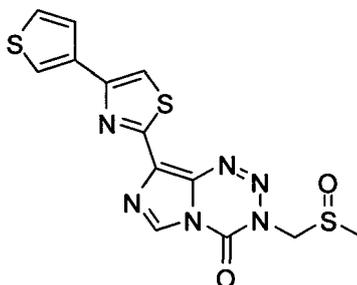
15 3-(Metilsulfinilmetil)-8-(4-feniltiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-031)



20 Usando el método general, se obtuvo el compuesto del título. δ_H (DMSO- d_6): 9,06 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 8,14-8,12 (2H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,47-7,45 (1 H, m), 5,65 (1H, d, $J = 13,2$), 5,52 (1 H, d, $J = 13,2$), 2,83 (3H, s).

Síntesis 43

3-(Metilsulfinilmetil)-8-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-033)

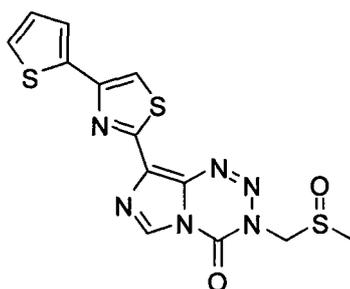


25 Usando el método general, se obtuvo el compuesto del título. δ_H (DMSO- d_6): 9,01 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 8,03 (1 H, dd, $J = 2,8, 1,3$), 7,70 (1 H, dd, $J = 5,0, 1,3$), 7,68 (1 H, dd, $J = 5,0, 2,8$), 5,61 (1 H, d, $J = 13,2$), 5,48 (1 H, dd, $J = 13,2$), 2,79 (3H, s).

30

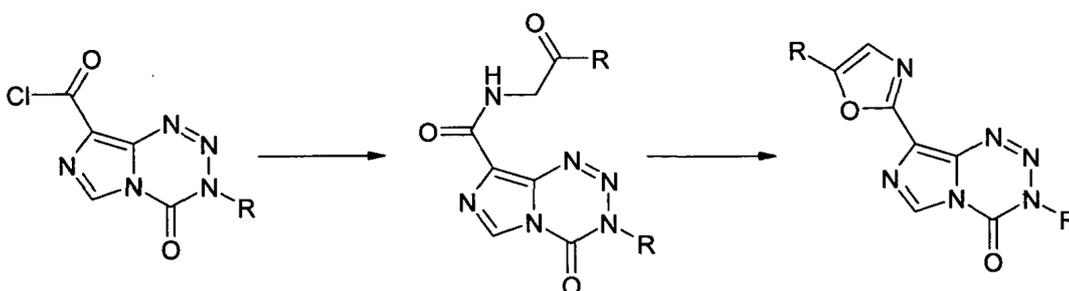
Síntesis 44

3-(Metilsulfinilmetil)-8-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-036)



Usando el método general, se obtuvo el compuesto del título. δ_H (DMSO- d_6): 9,00 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 7,67 (1H, dd, $J = 3,6, 1,2$), 7,59 (1H, dd, $J = 5,0, 1,2$), 7,16 (1 H, dd, $J = 5,0, 3,6$), 5,59 (1 H, d, $J = 13,2$), 5,46 (1H, d, $J = 13,2$), 2,78 (3H, s).

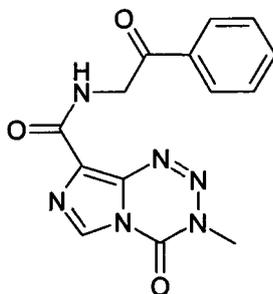
(VI) Preparación de C8-Oxazoles



10

Síntesis 45

3-Metil-4-oxo-N-(2-oxo-2-feniletíl)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida



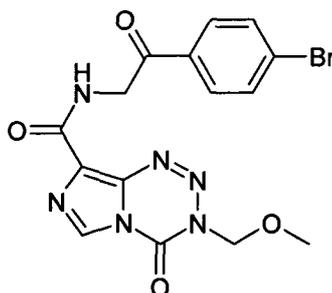
15

A cloruro de 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbonilo (0,620 g; 2,90 $^{\circ}$ mmol) y clorhidrato de 2-aminoacetofenona (0,500 g; 2,90 $^{\circ}$ mmol) se le añadió DMF (6 ml) y piridina (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y después se vertió en agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en la estufa de vacío y se usó sin purificación adicional. δ_H (DMSO- d_6): 8,89 (1 H, s), 8,68 (1 H, t, $J = 5,6$), 8,06 (2H, dd, $J = 8,3, 1,2$), (1 H, tt, $J = 7,4, 1,8$), 7,58 (2H, m), 4,86 (1H, d, $J = 5,6$), 3,89 (3H, s).

20

Síntesis 46

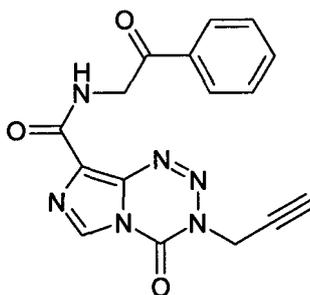
25 N-(2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil)-3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida



5 A una solución del ácido carboxílico apropiado (1 eq.) en DMF (2 ml/mmol) se le añadió HBTU (1,05 eq.) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió el clorhidrato de amina apropiado (1,1 eq.), seguido de DIPEA (4 eq.). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se vertió sobre hielo y el precipitado se purificó mediante cromatografía en columna (CHCl₃:CH₃CN 7:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (rendimiento del 56 %). δ_H (DMSO-d₆): 8,94 (1H, s), 8,74 (1H, t, J = 5,6), 8,00 (2H, d, J = 8,6), 7,79 (2H, d, J = 8,6), 5,63 (2H, s), 4,84 (2H, d, J = 5,6), 3,43 (3H, s).

Síntesis 47

10 4-Oxo-N-(2-oxo-2-feniletíl)-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida

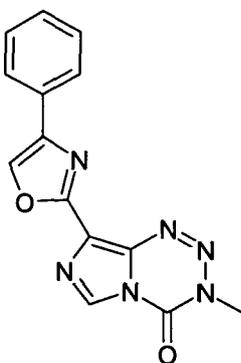


15 A una solución del ácido carboxílico apropiado (1 eq.) en DMF (2 ml/mmol) se le añadió HBTU (1,05 eq.) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió el clorhidrato de amina apropiado (1,1 eq.), seguido de DIPEA (4 eq.). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se vertió sobre hielo y el precipitado se purificó mediante cromatografía en columna (CHCl₃:MeOH 19:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 64 %). δ_H (DMSO-d₆) 8,93 (1H, s), 8,71 (1H, t, J = 5,5), 8,04-8,02 (2H, m), 7,72-7,68 (1 H, m), 7,60-7,56 (2H, m).

20

Síntesis 48

3-Metil-8-(4-feniloxazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-037)



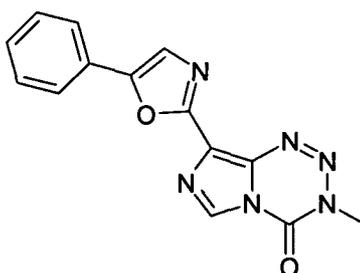
25

30 Se agitaron temozolomida (0,200 g; 1,03^ommol) y 2-bromoacetofenona (0,246 g; 1,24^ommol) en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno y se calentaron a 130 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y después se concentró al vacío antes de aplicarse directamente al cabezal de una columna de cromatografía (SiO₂) y se purificaron mediante cromatografía en columna (DCM:Me-OH, 5:1), para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (0,003 g; 1 %). δ_H (DMSO-d₆) 8,97 (1 H, s), 8,88 (1 H, s), 7,91 (2H, t, J = 7,4), 7,50 (2H, t, J = 7,4), 7,39 (1 H, t, J = 7,4), 3,90 (3H, s).

Síntesis 49

35

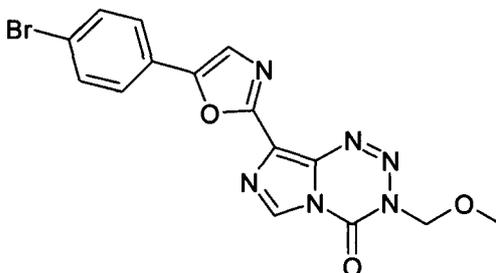
3-Metil-8-(5-feniloxazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-038)



5 Se añadió 3-metil-4-oxo-N-(2-oxo-2-feniletíl)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (0,180 g; 0,58 mmol) a oxiclóruo de fósforo (3,6 ml) y la mezcla agitada se calentó a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió y se vertió sobre hielo y se dejó reposar durante 3 horas. El sólido se filtró y se extrajo con cloroformo en un aparato Soxhlet. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título puro en forma de un polvo de color amarillo brillante (55 mg; 32 %). δ_H (DMSO- d_6): 8,94 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,85 (2H, m), 7,55 (2H, m), 7,44 (1 H, tt, $J = 7,8, 1,1$), 3,90 (3H, s).

10 Síntesis 50

8-(5-(4-Bromofenil)-oxazol-2-il)-3-(metoximetil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-039)



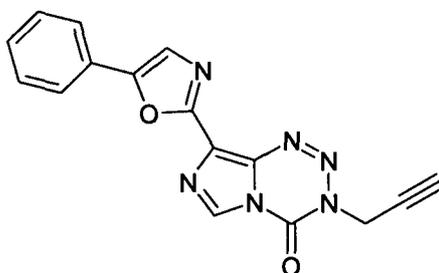
15 Se burbujó gas nitrógeno a través de N-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetil)-3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (0,252 g; 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y se añadió reactivo de Burgess (0,285 g; 1,2 mmol). La reacción se calentó a 60 °C con irradiación de microondas durante 10 minutos, después la reacción se analizó por CL/EM, lo que indicó que se había formado algo de producto. Se añadieron lotes adicionales de reactivo de Burgess y la irradiación de microondas se refirió, hasta que todo el material de partida se había consumido – se usaron un total de 6 mmol de reactivo Burgess. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (CHCl₃:MeOH 98:2) seguido de una segunda columna (hexano:EtOAc 2:1 → 1:1), para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (36 mg; 15 %). δ_H (DMSO- d_6) 3,60 (3H, s), 5,78 (2H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,7$), 7,67 (1 H, s), 7,72 (2H, d, $J = 8,7$), 8,59 (1 H, s).

20

25

Síntesis 51

8-(5-Feniloxazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-040)

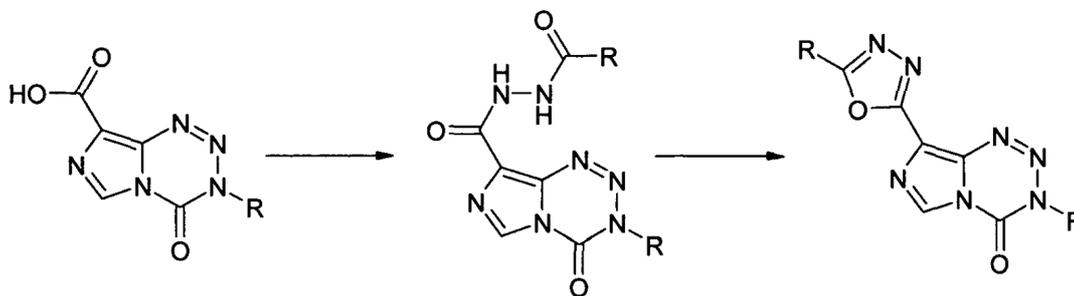


30 Se burbujó gas nitrógeno a través de 4-oxo-N-(2-oxo-2-feniletíl)-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (0,067 g; 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y se añadió reactivo de Burgess (0,190 g; 0,8 mmol). La reacción se calentó a 60 °C con irradiación de microondas durante 10 minutos, después la reacción se analizó por CL/EM, que indicó que la reacción estaba incompleta. Se añadió reactivo de Burgess adicional (0,190 g; 0,8 mmol) y la mezcla se calentó de nuevo a 60 °C con irradiación de microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se lavó con tetrahidrofurano y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo brillante (0,005 g; 8 %). δ_H (CDCl₃), 8,58 (1 H, s), (2H, d, $J = 8,3, 1,2$), 7,66 (1 H, s), 7,39-7,43 (1 H, m), 5,20

35

(2H, d, $J = 2,5$), 2,49 (1 H, t, $J = 2,5$).

(VII) Preparación de C8-oxadiazoles

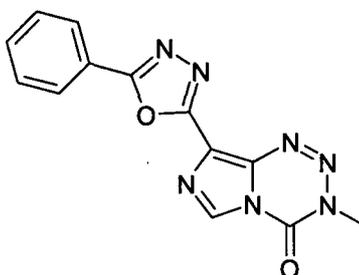


5

Síntesis 52

3-Metil-8-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-041)

10



Se agitaron ácido 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (0,26°mmol), EDCI (0,26°mmol) e hidrazida de benzoílo (0,26°mmol) en MeCN (1,5 ml) durante 36 horas. El precipitado de color amarillo que se formó se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar N'-benzoil-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbohidrazida (72 %). δ_H (DMSO- d_6): 10,54 (1H, s), 10,42 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,93 (2H, dd, $J = 5,2$ y $7,2$), 7,59 (3H, m), 3,89 (3H, s).

15

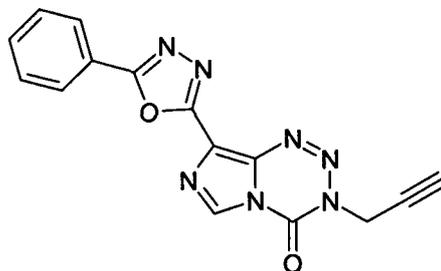
Se agitaron N'-benzoil-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbohidrazida (0,03°mmol), tetrabromuro de carbono (0,06°mmol) y trifetilfosfina (0,06°mmol) en DCM (0,5 ml) durante 3 horas. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeCN al 10 %/DCM, para proporcionar el compuesto del título. δ_H (DMSO- d_6): 9,06 (1 H, s), 8,11 (2H, m), 7,67 (3H, m), 3,93 (3H, s).

20

Síntesis 53

25

8-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-042)



Se agitaron ácido 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (0,23°mmol), EDCI (0,23°mmol) e hidrazida de benzoílo (0,23°mmol) en MeCN (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la reacción se vertió en hielo-agua, se filtró y se secó para proporcionar N'-benzoil-4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbohidrazida (74 %). δ_H (DMSO- d_6): 10,49 (2H, s a), 8,95 (1H, s), 7,93 (2H, dd, $J = 6,8$, $5,2$), 7,60 (3H, m), 5,16 (2H, d, $J = 2,4$), 3,34 (1 H, t, $J = 2,4$).

30

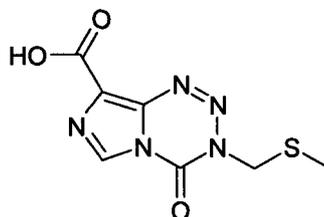
35

Se calentaron N'-benzoil-4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbohidrazida (0,15°mmol) y reactivo de Burgess (0,30°mmol) con irradiación de microondas en THF (1 ml) a 60 °C durante 2 minutos (máxima potencia 100 W). El precipitado se filtró y se lavó con DCM para proporcionar el compuesto del

título. δ_H (DMSO- d_6): 9,10 (1H, s), 8,13 (2H, m), 7,70 (3H, m), 5,20 (2H, d, $J = 2,8$), 3,57 (1H, t, $J = 2,8$).

Síntesis 54

5 Ácido 3-(metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico

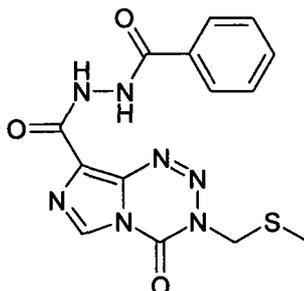


10 A una solución de 3-(metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (12,43 $^{\circ}$ mmol, 3 g, 1 eq.) en TFA (12 ml) se le añadió nitrito de sodio (43,5 $^{\circ}$ mmol, 3 g, 3,5 eq.) disuelto en agua (6 ml) en porciones manteniendo la efervescencia exotérmica bajo control y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante más de 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se agitó suavemente hasta que se fundió el hielo. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento = 61 %. δ_H (DMSO- d_6): 8,85 (1H, s), 5,44 (2H, s), 2,25 (3H, s).

15

Síntesis 55

N'-Benzoil-3-(metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbohidrazida

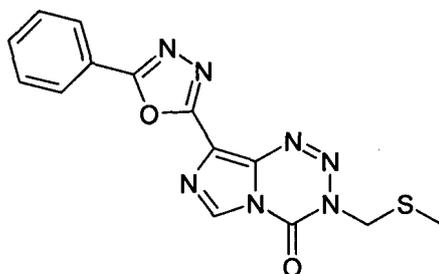


20

25 Se colocaron ácido 3-(metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (0,73 $^{\circ}$ mmol, 175 mg, 1 eq.), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (0,76 $^{\circ}$ mmol, 146 mg, 1,05 eq.) y benzohidrazida (0,76 $^{\circ}$ mmol, 104 mg, 1,05 eq.) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en acetonitrilo (3 ml). Se desarrolló una suspensión 1 minuto después de comenzar la agitación a temperatura ambiente y se agitó durante otros 90 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua, acetonitrilo y éter y se secó al vacío. El filtrado se vertió en hielo/agua y se repitieron las etapas de filtración, lavado y secado. Rendimiento del 65 %. δ_H (DMSO- d_6): 10,35 (1H, s a), 10,28 (1H, s a), 8,75 (1H, s a), 7,74 (2H, m), 7,37 (3H, m), 5,25 (2H, s a), 2,07 (3H, s a).

30 Síntesis 56

3-(Metiltiometil)-8-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona



35

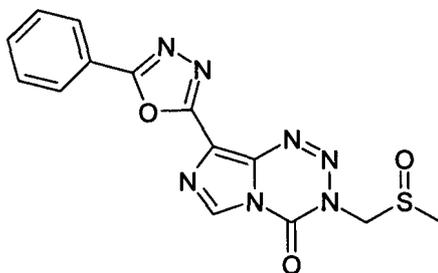
Se disolvieron N'-benzoil-3-(metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbohidrazida (0,47 mmol, 170 mg, 1 eq.) y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess) (1,61 $^{\circ}$ mmol, 383 mg, 3,4 eq.) en THF (8 ml). Se aplicó energía de microondas a la solución durante 5 minutos, manteniendo la temperatura de reacción a 60 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y el sólido formado se filtró y se lavó con agua, acetonitrilo y éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 71 %. δ_H

40

(DMSO-d₆): 8,90 (1H, s a), 7,92 (2H, s a), 7,49 (3H, s a), 5,29 (2H, s a), 2,09 (3H, s a).

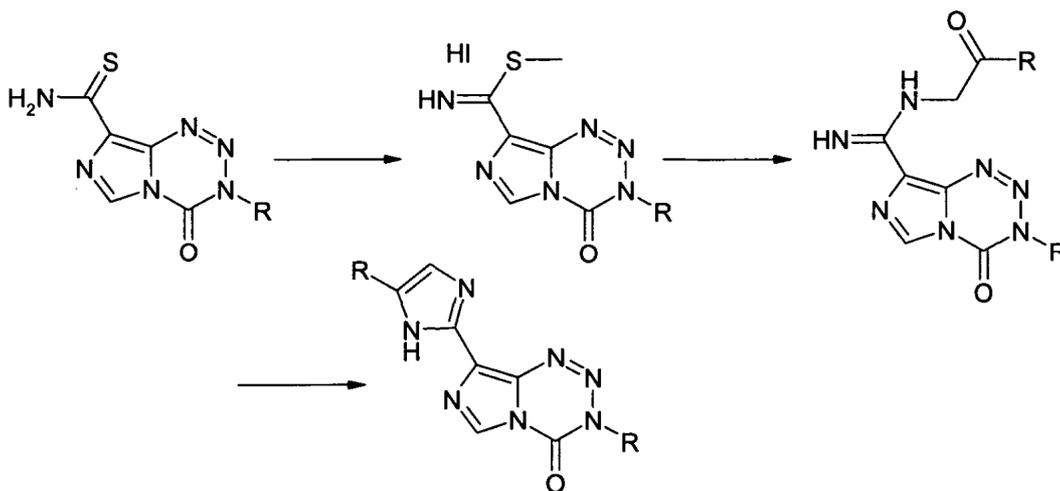
Síntesis 57

5 3-(Metilsulfonilmetilo)-8-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-043)



10 A una solución a 0 °C de 3-(metiltiometil)-8-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (0,337 mmol, 115 mg, 1 eq.) en DMF (6 ml) se le añadió peroximonosulfato de potasio (Oxone™) (0,37 mmol, 114 mg, 1,1 eq.) disuelto en agua (1,2 ml) gota a gota. La suspensión formada se agitó a 0 °C y se hicieron adiciones escalonadas de Oxone™ en agua hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua, acetonitrilo y éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento del 90 %. δ_{H} (DMSO-d₆): 9,15 (1 H, s), 8,13 (2H, dd, *J*: 7,96, 2,25), 7,70 (3H, m), 5,67 (1H, d, *J*: 13,06), 5,52 (1 H, d, *J*: 13,06), 2,81 (3H, s).

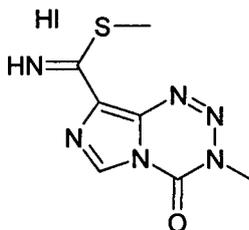
(VIII) Preparación de C8-Imidazoles



20

Síntesis 58

Hidroyoduro de 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbimidoato de metilo



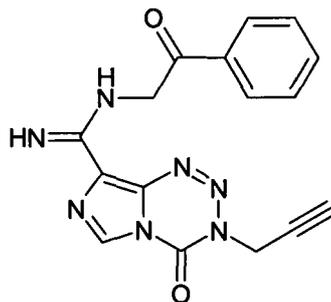
25

30 Una solución de 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbimidoato de metilo (2,75 g, 13,1 mmol) y yoduro de metilo (8,2 ml, 131 mmol) en acetonitrilo (900 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró al vacío y el sólido se suspendió en éter dietílico. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color naranja (4,03 g, rendimiento del 88 %). δ_{H} (DMSO-d₆): 11,6 (1 H, s a), 9,18 (1H, s), 3,94 (3H, s), 2,82 (3H, s).

Usando el procedimiento general, el compuesto del título se sintetizó a partir de hidroyoduro de 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbimidotioato de metilo y clorhidrato de 2-amino-1-(tiofen-2-il)etanona, usando un tiempo de reacción de 16 horas para la formación de amidina. Rendimiento del 66 %. δ_H (DMSO- d_6): 9,76-9,73 (1H, m), 9,69 (1H, s), 9,49 (1H, s a), 9,22 (1H, s), 8,16 (1H, dd, $J = 4,9, 1,1$), 8,12 (1H, dd, $J = 3,8, 1,1$), 7,37 (1H, dd, $J = 4,9, 3,8$), 5,17 (2H, d, $J = 6,3$), 4,06 (3H, s).

Síntesis 62

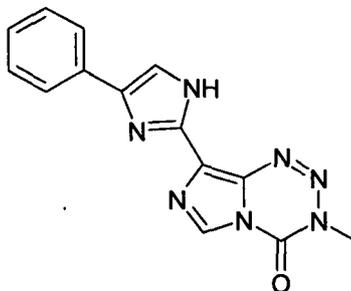
10 Hidroyoduro de 4-oxo-N-(2-oxo-2-feniletíl)-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboximidamida



15 Usando el procedimiento general, el compuesto del título se sintetizó a partir de hidroyoduro de 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbimidotioato de metilo y clorhidrato de aminoacetofenona, usando un tiempo de reacción de 5 horas y 30 minutos para la formación de amidina. Rendimiento del 29 %. δ_H (DMSO- d_6): 9,74 (2H, m), 9,54 (1H, s a), 9,25 (1H, s), 8,07-8,05 (2H, m), 7,78-7,73 (1H, m), 7,65-7,61 (2H, m), 5,27-5,24 (4H, m), 3,62 (1H, t, $J = 2,5$).

20 Síntesis 63

3-Metil-8-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-049)

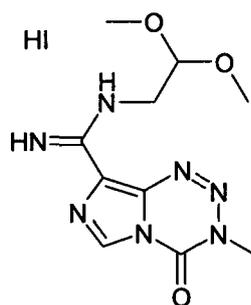


25 Una mezcla de hidroyoduro de 3-metil-4-oxo-N-(2-oxo-2-feniletíl)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboximidamida (250 mg) en HCl 3 N (17 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se dejó a 4 °C durante 1 hora y el precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua fría, acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar una mezcla 97:3 de sal de clorhidrato y hidroyoduro (análisis elemental) del compuesto del título.

30 La sal (50 mg) se disolvió en MeCN:MeOH y se añadió trietilamina (23 μ l) y se formó un precipitado casi inmediatamente. La suspensión resultante se agitó durante 5 minutos y se añadió metanol. El precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color amarillo brillante (26 mg, 50 %). δ_H (DMSO- d_6): 12,9 (1H, s a), 8,89 (1H, s), 7,92-7,89 (2H, m), 7,80 (1H, s a), 7,40 (2H, t, $J = 7,6$), 7,24 (1H, t, $J = 7,2$), 3,86 (3H, s).

Síntesis 64

40 3-Metil-8-(4-(tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-048)



5 Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (68 μ l, 0,624 $^{\circ}$ mmol) a una suspensión de hidroyoduro de 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbimidotioato de metilo (200 mg, 0,568 $^{\circ}$ mmol) en acetonitrilo (8 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. El precipitado, que se formó durante la reacción, se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (92 mg, 58 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 9,50 (3H, s a), 9,17 (1H, s), 4,69-4,71 (1 H, t, J = 5,3), 3,95 (3H, s), 3,70-3,72 (2H, d, J = 5,3), 3,37 (6H, s).

10 (En algunos casos, la concentración del filtrado, la suspensión del sólido resultante en éter y filtración del producto podría proporcionar la amidina en una pureza adecuada para usarse, sin manipulación adicional, en la siguiente etapa).

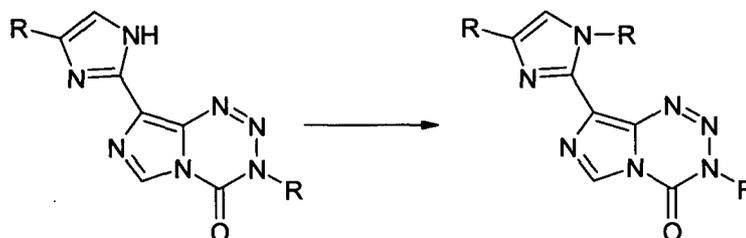
Síntesis 67

15 8-(1H-Imidazol-2-il)-3-metilimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-047)



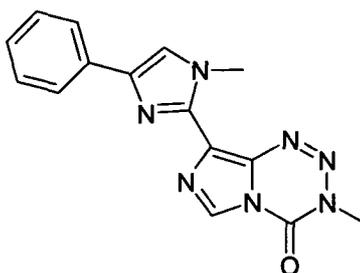
20 Una solución de hidroyoduro de N-(2,2-dimetoxietil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboximidamida (60 mg; 0,147 $^{\circ}$ mmol) en HCl 3 N (4,5 ml) se agitó a 80 $^{\circ}$ C durante la noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se concentró a alto vacío y el residuo se disolvió en MeCN:MeOH. Se añadió trietilamina (1,2 eq.) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se absorbió sobre sílice y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (90:10) como eluyente para proporcionar un sólido de color amarillo/verde (22 mg). El espectro de RMN del producto mostró contaminación con clorhidrato de trietilamina, por lo que el producto se suspendió en éter dietílico, se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar el producto del título puro en forma de un sólido de color amarillo/verde (16 mg, 39 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 12,8 (1 H, s a), 8,86 (1 H, s), 7,22 (1 H, s), 3,85 (3H, s).

30 (IX) Preparación de imidazoles C8-alkilados



Síntesis 68

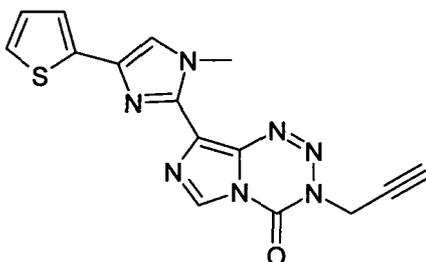
35 3-Metil-8-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-051)



5 Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 19 mg, 0,467^ommol) en porciones a una solución de clorhidrato de 8-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (70 mg) en DMF (3 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos varias veces hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. Se añadió yoduro de metilo (66 μ l, 1,065^ommol) y la mezcla se agitó durante la noche. La solución resultante se vertió en hielo y después se dejó a 4 °C durante 5 horas. El precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua y éter dietílico. Se combinaron 10 mg de producto en bruto obtenido de un experimento anterior y la mezcla en bruto se absorbió sobre sílice. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (95:5) como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (25 mg, 23 %). El espectro de RMN del producto mostró que contenía ~5/6 % de cada material de partida o el regioisómero del producto. δ_H (DMSO- d_6): 8,92 (1 H, s), 7,89 (1H, s), 7,89-7,92 (2H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,87 (3H, s).

15 Síntesis 69

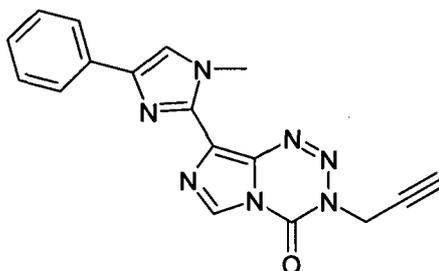
8-(1-Metil-4-(tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-053)



20 Se disolvió 3-(prop-2-inil)-8-(5-(tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (0,15^ommol) en DMF seca (1 ml) y se enfriaron en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una suspensión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (0,17^ommol) en una porción y la reacción se agitó en hielo durante 10 minutos. Después, se añadió yoduro de metilo (0,30^ommol) gota a gota a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el producto se aisló mediante cromatografía en capa fina preparativa eluyendo con MeOH al 2,5 %/DCM. Rendimiento del 90 %. δ_H (DMSO- d_6): 8,97 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,40 (1 H, dd, $J = 5,2, 1,2$), 7,33 (1 H, dd, $J = 3,6, 1,2$), 7,08 (1 H, m), 5,13 (2H, d, $J = 2,4$), 3,96 (3H, s), 3,52 (1 H, t, $J = 2,4$).

30 Síntesis 70

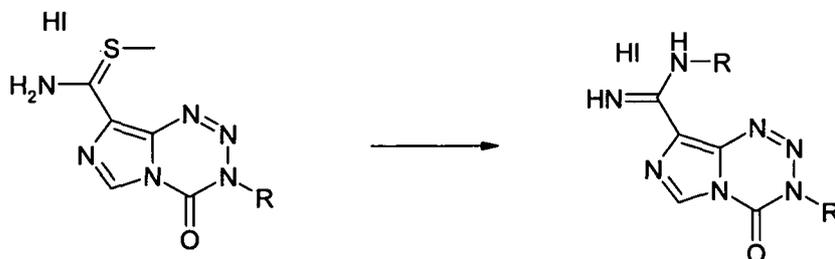
8-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-052)



35 Se disolvió 8-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (1,07^ommol) en DMF seca (35 ml) y se enfriaron en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una suspensión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (1,18^ommol) en una porción y la reacción se agitó en hielo durante 10 minutos. Después, se añadió yoduro de metilo (2,14^ommol) gota a gota a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (140 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con agua, acetato de etilo y

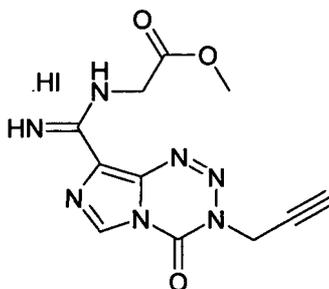
éter dietílico y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo 4:3) para proporcionar el compuesto del título (0,030 g; 89 %). δ_H (DMSO- d_6): 8,97 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,83 (2H, d, $J = 7,2$), 7,40 (2H, t, $J = 7,6$), 7,25 (1 H, t, $J = 7,2$), 5,13 (2H, d, $J = 2,0$), 3,99 (3H, s), 3,52 (1 H, $J = 2,0$).

5 (X) Preparación de C8-Imidamidas



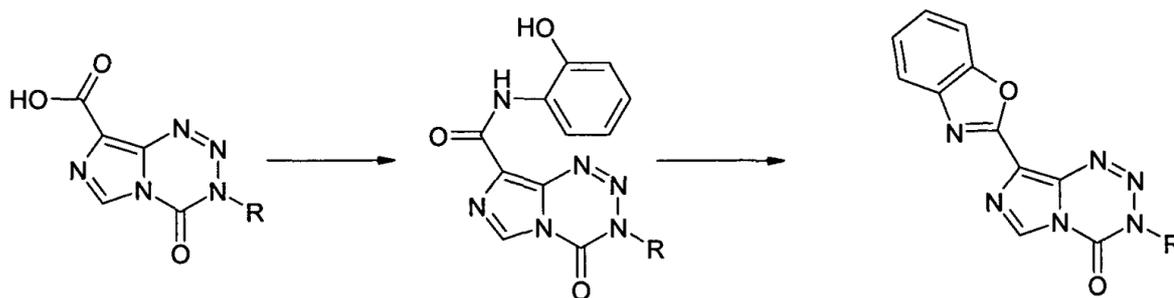
10 Síntesis 71

Hidroyoduro de 2-(4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboximidamido)acetato de metilo (SS-001)



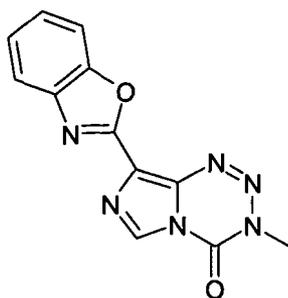
15 Se suspendió éster metílico de glicina (0,14 $^{\circ}$ mmol) en MeCN seco (1 ml). Se añadió trietilamina (0,14 $^{\circ}$ mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió hidroyoduro 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboximidamido de metilo (0,13 $^{\circ}$ mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con MeCN y éter. δ_H (DMSO- d_6): 9,70 (2H, s a), 9,22 (1 H, s), 5,76 (1 H, s), 5,24 (2H, d, $J = 2,4$), 4,45 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,60 (1 H, t, $J = 2,4$).

20 (XI) Preparación de C8-benzoxazoles



25 Síntesis 72

8-(Benzo[d]oxazol-2-il)-3-metilimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VW-054)



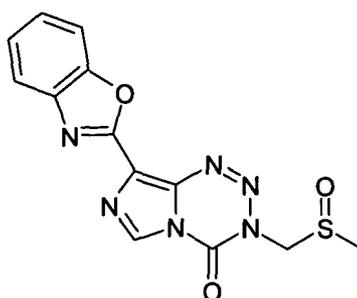
Se añadió clorofornio de isobutilo (350 ml, 2,69°mmol, 1,05 eq.) seguido de trietilamina (375 ml, 2,69°mmol, 1,05 eq.) a una solución de ácido 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (500 mg, 2,56°mmol) en THF (150 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado de clorhidrato de trietilamina, que se formó durante la reacción, se retiró por filtración y se añadió 2-aminofenol (294 mg, 2,69°mmol, 1,05 eq) al filtrado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El precipitado, que se formó durante la noche, se filtró y el sólido se lavó sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico.

El producto en bruto se suspendió en acetato de etilo y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar 415 mg de N-(2-hidroxifenil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo brillante (rendimiento del 57 %). El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. δ_H (DMSO- d_6): 10,3 (1 H, s), 9,79 (1 H, s), 8,93 (1 H, s), 8,33 (1 H, dd, $J = 8,0, 1,2$), 6,94-7,00 (2H, m), 6,86 (1 H, ddd, $J = 8,0, 6,5, 2,0$), 3,91 (3H, s).

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,688 ml, 3,49°mmol) gota a gota a una suspensión de la N-hidroxifenil carboxamida (200 mg, 0,70°mmol) en bruto y trifetilfosfina (916 mg, 3,49°mmol) en THF (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla, que se convirtió en una solución y después en una suspensión espesa, se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con una pequeña cantidad de THF y el precipitado se filtró y se lavó con THF y éter dietílico para proporcionar 470 mg del compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color amarillo verde brillante. Se absorbieron 235 mg del producto en bruto sobre sílice y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (98:2) como eluyente para proporcionar 65 mg del compuesto del título puro en forma de un sólido de color amarillo/verde brillante (rendimiento del 69 %). δ_H (DMSO- d_6): 9,01 (1 H, s), 7,87-7,91 (2H, m), 7,48 (2H, m), 3,91 (3H, s).

Síntesis 73

8-(Benzo[d]oxazo-2-il)-3-(metilsulfinilmetil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-056)



Se añadió clorofornio de isobutilo (141 μ l, 1,09°mmol) seguido de trietilamina (152 μ l, 1,09°mmol) a una solución de ácido 3-(metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (250 mg, 1,04°mmol) en THF (60 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado de clorhidrato de trietilamina, que se formó durante la reacción, se retiró por filtración y se añadió 2-aminofenol (119 mg, 1,09°mmol) al filtrado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante tres días y se concentró al vacío. El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una elución en gradiente de DCM:MeOH (97:3 a 90:10) para proporcionar 167 mg de N-(2-hidroxifenil)-3-(metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo/verde (rendimiento del 49 %). El producto estaba contaminado con aproximadamente el 10 % de una impureza sin caracterizar y se usó sin purificación adicional. δ_H (DMSO- d_6): 10,3 (1H, s), 9,80 (1H, s), 8,96 (1 H, s), 8,33 (1 H, dd, $J = 8,0, 1,2$), 6,95-6,99 (2H, m), 6,85-6,89 (1 H, ddd, $J = 8,0, 6,5, 2,2$), 5,47 (1 H, s), 2,26 (3H, s).

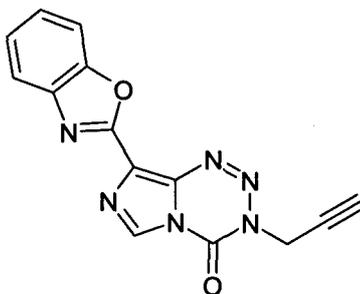
Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (206 μ l, 1,09°mmol) gota a gota a una suspensión de la N-hidroxifenil-

carboxamida en bruto (165 mg, 0,50°mmol) y trifenilfosfina (286 mg, 1,09°mmol) en THF (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se volvió homogénea y se agitó durante la noche. El precipitado, que se formó durante la noche, se filtró y se lavó con éter dietílico. El filtrado, que contenía principalmente 8-(benzo[d]oxazol-2-il)-3-(metiltiometil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona, se combinó con el precipitado para la purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (98:2) como eluyente para proporcionar 50 mg de 8-(benzo[d]oxazol-2-il)-3-(metiltiometil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo/verde brillante. δ_{H} (DMSO- d_6): 9,05 (1H, s), 7,88-7,93 (2H, m), 7,46-7,54 (2H, m), 5,48 (2H, s), 2,29 (3H, s). El espectro de RMN también mostró que el producto contenía un 5-10 % de óxido de trifenilfosfina. El producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Una solución acuosa (250 μ l) de Oxone™ (54 mg, 0,195°mmol) se añadió a una solución agitada de 8-(benzo[d]oxazol-2-il)-3-(metiltiometil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (25 mg, 0,0795°mmol) en DMF (1 ml) y la suspensión resultante se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en hielo (10 g) y el precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar 19 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (rendimiento del 73 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 9,12 (1 H, s), 7,89-7,94 (2H, m), 7,47-7,55 (2H, m), 5,66 (1H, d, $J = 13,2$), 5,53 (1 H, d, $J = 13,2$), 2,80 (3H, s). CLEM: pureza del 97 % a 4,63 min, m/z (EN⁺): 331,1 (MH⁺).

Síntesis 74

8-(benzo[d]oxazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-055)

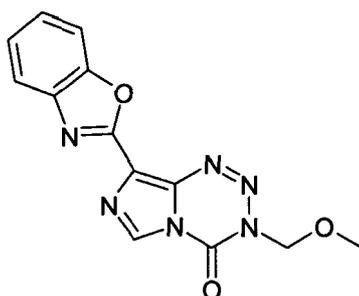


se añadió cloroformiato de isobutilo (156 μ l, 1,20°mmol) seguido de trietilamina (167 μ l, 1,20°mmol) a una solución de ácido 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (250 mg, 1,14°mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado de clorhidrato de trietilamina, que se formó durante la reacción, se retiró por filtración y se añadió 2-aminofenol (131 mg, 1,20°mmol) al filtrado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante tres días y se concentró al vacío. El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (98:2) como eluyente para proporcionar 156 mg de N-(2-hidroxifenil)-4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 44 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 10,3 (1H, s), 9,79 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,33 (1H, dd, $J = 8,0, 1,3$), 6,95-6,99 (2H, m), 6,85-6,89 (1H, ddd, $J = 8,0, 6,5, 2,0$), 5,18 (1H, d, $J = 2,5$), 3,55 (1 H, t, $J = 2,5$).

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (98 μ l, 0,518°mmol) gota a gota a una suspensión de la N-hidroxifenilcarboxamida (74 mg, 0,238°mmol) en bruto y trifenilfosfina (136 mg, 0,518°mmol, 2,2) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se volvió homogénea y se agitó durante la noche. El precipitado, que se formó durante la noche, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de DCM para proporcionar 39 mg de producto en bruto. Se combinaron 19 mg de mezcla en bruto obtenida de una síntesis anterior para la purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (98:2) como eluyente para proporcionar 34 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/verde brillante (rendimiento del 29 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 9,06 (1 H, s, CH), 7,88-7,93 (2H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 5,19 (2H, d, $J = 2,5$), 3,56 (1H, t, $J = 2,5$).

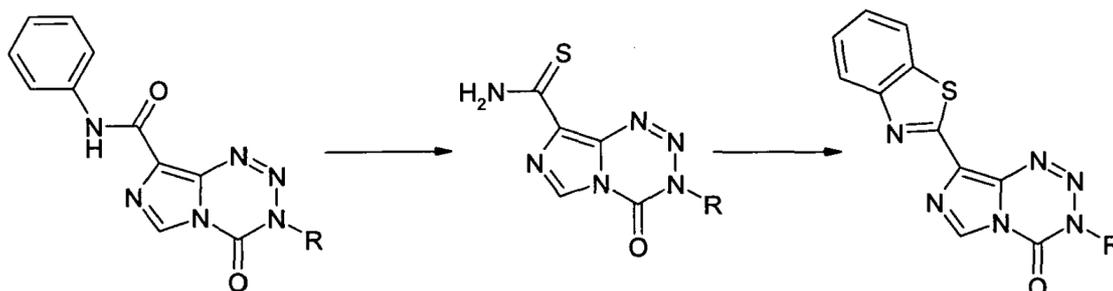
Síntesis 75

8-(Benzo[d]oxazol-2-carbonil)-3-(metoximetil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-057)



- 5 A ácido 3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (1,14°mmol 0,256 g) en DMF (2,5 ml) se le añadió HBTU (0,454 g; 1,20°mmol), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió 2-aminofenol (0,187 g; 1,71°mmol), seguido inmediatamente por DIPEA (400 µl). La mezcla se agitó durante 6 horas, después se vertió sobre hielo. Una vez que el hielo se había derretido, el sólido de color naranja/marrón se filtró y se usó sin purificación adicional. δ_H (DMSO- d_6): 10,36 (1 H, s), 9,80 (1 H, s), 8,98 (1 H, s), 8,34 (1 H, m), 6,96-7,01 (2H, m), 6,85-6,89 (1H, m), 5,65 (2H, s), 3,44 (3H, s).
- 10 A una suspensión de la N-(2-hidroxifenil)-3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (0,102 g; 0,322°mmol) y trifetilfosfina (0,184 mg; 0,700°mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (132 µl; 0,700°mmol). La suspensión desapareció inmediatamente y la mezcla de reacción se volvió de color rojo. Después de agitarse durante un corto período de tiempo, reapareció un precipitado.
- 15 Se continuó agitando durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (0,037 mg; 39 %).

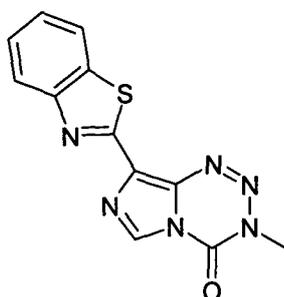
(XII) Preparación de C8-benzotiazoles



20

Síntesis 76

8-(Benzo[d]tiazol-2-il)-3-metilimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-058)



25

- A. Una mezcla de 3-metil-4-oxo-N-fenil-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (430 mg, 1,59°mmol), pentasulfuro de fósforo (212 mg, 0,48°mmol) y hexametildisiloxano (680 µl, 3,18°mmol) en DCM (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una elución en gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 98:2) para proporcionar 372 mg de 3-metil-4-oxo-N-fenil-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida en forma de una mezcla inseparable 1,5:1 con el material de partida.
- 30

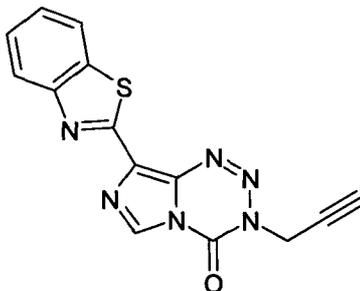
- B. Se añadió peryodinano de Dess Martin (202 mg, 0,477°mmol) en pequeñas porciones a una solución de 3-metil-4-oxo-N-fenil-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (300 mg (en forma de una mezcla 3:2 con carboxamida), 0,434 mmol) en cloroformo (60 ml) y la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina. La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadieron 20 mg de peryodinano de Dess Martin. La mezcla se agitó durante 30
- 35

minutos y el producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (98:2) como eluyente para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color amarillo brillante (12 mg, 10 %). δ_H (DMSO- d_6): 8,96 (1 H, s), 8,20 (1 H, d, $J = 8,0$), 8,15 (1 H, d, $J = 8,0$), 7,58 (1 H, td, $J = 7,6$, 1,3), 7,50 (1 H, td, $J = 7,6$, 1,2), 3,90 (3H, s).

5

Síntesis 77

8-(Benzo[d]tiazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-059)



10

Se añadió cloroformiato de isobutilo (187 μ l, 1,43 $^{\circ}$ mmol) seguido de trietilamina (200 μ l, 1,43 $^{\circ}$ mmol) a una solución de ácido 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (300 mg, 1,37 $^{\circ}$ mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 75 minutos a temperatura ambiente. El precipitado de clorhidrato de trietilamina, que se formó durante la reacción, se filtró y se añadió 2-aminotiofenol (153 μ l, 1,43 $^{\circ}$ mmol) al filtrado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche y la suspensión se filtró. El precipitado se caracterizó como clorhidrato de trietilamina. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se suspendió en éter dietílico. El precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua y acetato de etilo. El producto era soluble en acetato de etilo por lo que el filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en éter dietílico y se filtró para proporcionar N-(2-mercaptofenil)-4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (254 mg). El espectro de RMN del producto en bruto mostró que se obtuvo una mezcla compleja que contenía la N-mercaptofenil carboxamida, el compuesto del título y otras impurezas no caracterizadas. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (127 μ l, 0,674 $^{\circ}$ mmol) gota a gota a una suspensión de la mezcla (100 mg) y trifetilfosfina (178 mg, 0,674 $^{\circ}$ mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y se diluyó en diclorometano y metanol. El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (98:2) como eluyente para proporcionar 44 mg de un sólido pegajoso. El sólido se suspendió en éter dietílico. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color amarillo brillante (12 %). δ_H (DMSO- d_6): 9,02 (1H, s, CH), 8,21-8,23 (1H, ddd, $J = 8,0$, 1,3, 0,6), 8,18-8,16 (1 H, ddd, $J = 8,0$, 1,3, 0,6), 7,63-7,55 (1 H, m), 7,54-7,51 (1 H, m), 5,19 (2H, d, $J = 2,5$), 3,56 (1 H, t, $J = 2,5$).

15

20

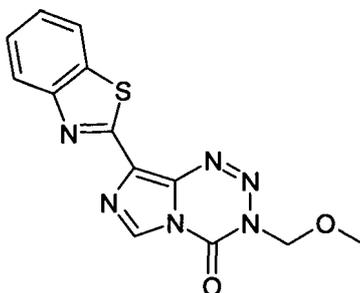
25

30

Síntesis 78

8-(Benzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (VWV-060)

35



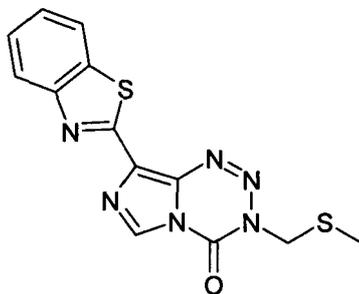
A una mezcla de éster de polifosfato (véase, por ejemplo Yalpn et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, Vol. 27, págs. 401-406) (1 g) y cloroformo (3 ml) se le añadió ácido 3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (225 mg; 1 $^{\circ}$ mmol) y 2-aminotiofenol (107 μ l; 1 $^{\circ}$ mmol). La mezcla se calentó cuidadosamente a 70 $^{\circ}$ C durante 3,5 horas, después se enfrió y el cloroformo se retiró a presión reducida. El residuo se añadió a agua (100 ml), que se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se lavó con éter/hexano y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar un polvo de color amarillo pálido (0,007 g; 3 %). δ_H (DMSO- d_6): 9,03 (1 H, s), 8,22 (1 H, d, $J = 7,9$), 8,17 (1 H, d, $J = 7,9$), 7,61 (1 H, td, $J = 7,7$, 1,3), 7,53 (1 H, td, $J = 7,6$, 1,2), 5,65 (2H, s), 3,46 (3H, s).

40

45

Síntesis 79

8-(Benzo[d]tiazol-2-il)-3-(metiltiometil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona

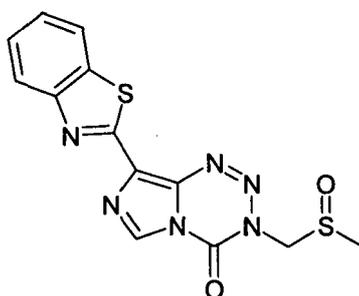


5

A una solución de ácido 3-(metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (2,07^ommol, 0,5 g, 1 eq.) en THF (166 ml) se le añadió cloroformiato de isobutilo (2,18^ommol, 285 μ l, 1,05 eq.) y trietilamina (2,18^ommol, 302 μ l, 1,05 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se añadió 2-aminobenzenotiol (2,18^ommol, 233 μ l, 1,05 eq.) de una sola vez y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El volumen de la mezcla de reacción se redujo a sequedad y el residuo sólido se trituró en acetato de etilo, se filtró, se lavó con agua y éter y se secó al vacío. El sólido obtenido se purificó mediante la absorción en sílice y la carga en una columna para cromatografía ultrarrápida y se eluyó usando DCM:MeOH 200:1 para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento = 26 %. δ_H (DMSO- d_6): 9,01 (1 H, s), 8,21 (1 H, m), 8,15 (1 H, m), 7,60 (1 H, m), 7,53 (1 H, m), 5,47 (2H, s), 2,29 (3H, s).

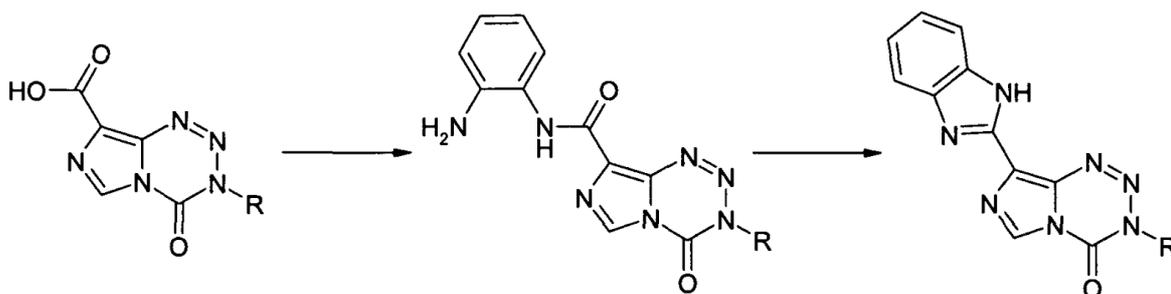
Síntesis 80

8-(Benzo[d]tiazol-2-il)-3-(metilsulfinilmetil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-061)

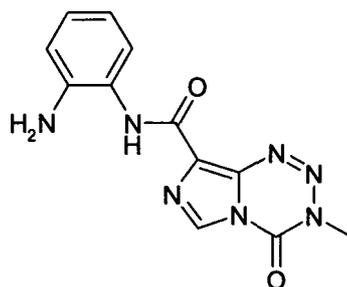


A una solución a 0 °C de 8-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-(metiltiometil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (0,23^ommol, 75 mg, 1 eq.) en DMF (4,5 ml) se le añadió lentamente gota a gota OxoneTM (0,25^ommol, 77 mg, 1,1 eq.) disuelto en agua (0,75 ml). La suspensión formada se agitó a 0 °C y se hicieron adiciones escalonadas de OxoneTM en agua hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua, acetonitrilo, acetato de etilo y éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 98 %. δ_H (DMSO- d_6): 9,07 (1 H, s), 8,22 (1H, m), 8,16 (1H, m), 7,60 (1 H, m), 7,52 (1H, m), 5,63 (1 H, d, $J = 13,2$), 5,50 (1 H, d, $J = 13,2$), 2,79 (3H, s).

30

(XIII) Preparación de C8-bencimidazolesSíntesis 81

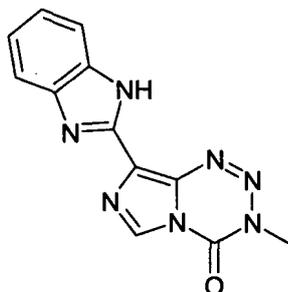
N-(2-Aminofenil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida



- 5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la síntesis de derivados de N-fenil-8-carboxamida usando fenilendiamina en lugar de anilina y DCM:MeOH (98:2) como eluyente durante la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (rendimiento del 38 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 9,72 (1H, s), 8,94 (1H, s), 7,43-7,45 (1H, dd, $J_1 = 7,8$, $J_2 = 1,3$), 6,96-7,00 (1 H, ddd, $J = 7,5$, 7,3, 1,6), 6,83-6,85 (1 H, dd, $J = 8,0$, 1,3), 6,64-6,66 (1 H, m), 4,91 (2H, s), 3,90 (3H, s).

10 Síntesis 82

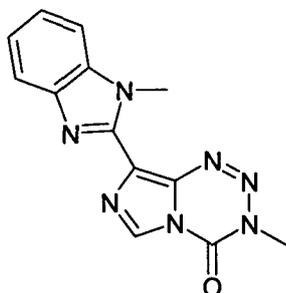
8-(1 H-Benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-062)



- 15 Una solución de N-(2-aminofenil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (300 mg) en HCl 3 N (15 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad a alto vacío y el residuo se disolvió en MeCN:MeOH. Se añadió trietilamina (170 μ l) a la solución y el producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (95:5) como eluyente para proporcionar 8 mg del compuesto del título puro en forma de un sólido de color verde (rendimiento del 3 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 13,0 (1 H, s), 8,99 (1H, s), 7,73-7,75 (1 H, d, $J = 7,5$), 7,56-7,58 (1 H, d, $J = 7,5$), 7,23-7,27 (2H, m), 3,90 (3H, s).
- 20

25 Síntesis 83

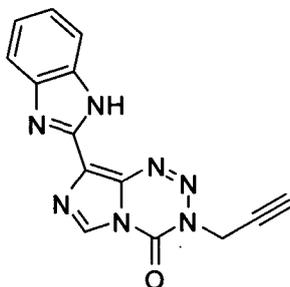
3-Metil-8-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-066)



- 30 A una solución a 0 °C de 8-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (0,54°mmol, 0,144 gramos, 1 eq.) en DMF anhidro (2,5 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (0,59°mmol, 24 mg, 1,1 eq.) en porciones. La suspensión formada se agitó a baja temperatura durante 10 minutos y se le añadió yoduro de metilo (1,07°mmol, 67 μ l, 2 eq.) en una porción. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua, acetonitrilo y acetato de etilo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 55 %. δ_{H} (DMSO- d_6): 9,02 (1H, s), 7,77 (1H, d, $J: 8,09$), 7,68 (1H, d, $J: 8,12$), 7,36 (1 H, m), 7,32 (1 H, m), 4,14 (3H, s), 3,90 (3H, s).
- 35

Síntesis 84

8-(1-H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-063)



5

Etapa A. Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (908 mg, 2,40°mmol) a una solución de ácido 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (500 mg, 2,28°mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó 20 minutos antes de añadirse lentamente gota a gota a una solución de fenilendiamina (370 mg, 3,42°mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó durante la noche y se vertió en hielo. El precipitado resultante se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar 629 mg de un sólido de color naranja. El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (98:2) como eluyente para proporcionar 344 mg (49 %) de *N*-(2-aminofenil)-4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida en forma de un sólido de color naranja. δ_{H} (DMSO- d_6): 9,74 (1 H, s), 8,98 (1 H, s), 7,42-7,44 (1 H, dd, $J = 8,0, 1,3$), 6,96-7,00 (1 H, ddd, $J = 8,0, 7,3, 1,6$), 6,82-6,85 (1 H, dd, $J = 8,0, 1,4$), 6,64-6,68 (1 H, m), 5,17 (2H, d, $J = 2,5$), 4,91 (2H, s), 3,54 (1 H, t, $J = 2,5$).

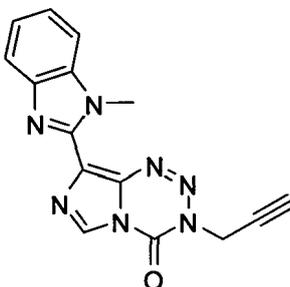
Etapa B. Se añadió anhídrido triflico (82 μ l, 0,485°mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno a una solución de óxido de trifenilfosfina (135 mg, 0,485°mmol) en DCM (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Después, la solución resultante se añadió gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno a una suspensión agitada de *N*-(2-aminofenil)-4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (50 mg, 0,162°mmol) en DCM (1,5 ml). La mezcla de color marrón oscuro resultante se agitó durante 3 días y el precipitado, que se formó durante la reacción, se filtró. El sólido se disolvió en MeCN:MeOH y se añadió trietilamina (75 μ l). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos y después se concentró al vacío. El producto en bruto se suspendió en acetato de etilo y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color amarillo brillante (22 mg, 47 %). (Se usó menos trietilamina (100 μ l/250 mg material de partida) durante la neutralización en preparaciones a mayor escala). δ_{H} (DMSO- d_6): 13,1 (1H, s), 9,02 (1H, s), 7,73-7,75 (1H, m), 7,56-7,58 (1H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 5,15 (2H, d, $J = 2,5$), 3,53 (1 H, t, $J = 2,5$).

30

Síntesis 85

8-(1-Metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-065)

35

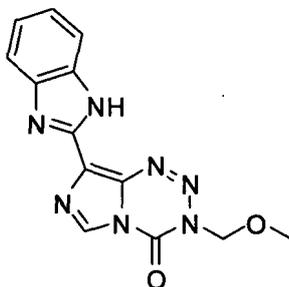


Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 8 mg, 0,189 mmol, 1,1 eq.) en una porción a una suspensión de 8-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(prop-2-inil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (50 mg, 0,172 mmol) en DMF (4,5 ml) a 0 °C y la mezcla, que se volvió de color rojo, se agitó durante 5 minutos antes de la adición de MeI (21 μ l, 0,344°mmol, 2 eq.). Después, la mezcla se agitó durante la noche y se concentró a alto vacío. El producto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeCN (80:20) como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/verde brillante (33 mg, rendimiento del 62 %). Después, el producto se suspendió en acetato de etilo, se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico para retirar cualquier traza de DMF. δ_{H} (DMSO- d_6): 9,07 (1H, s), 7,76-7,79 (1H, m), 7,67-7,70 (1H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,29-7,33 (1H, m), 5,17 (2H, d, $J = 2,5$), 4,14 (3H, s), 3,53-3,54 (1H, t, $J = 2,5$).

45

Síntesis 86

8-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-3-(metoximetil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-064)



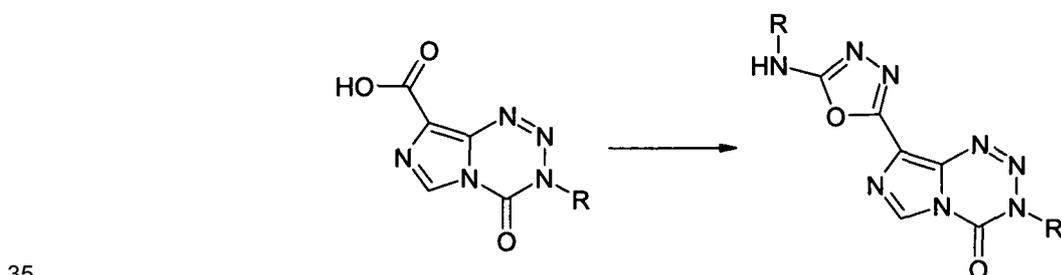
5

A una solución de ácido 3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (512 mg; 2,28^ommol) en DMF (50 ml) se le añadió HBTU (908 mg; 2,40^ommol). La solución se agitó durante 20 minutos, después se añadió gota a gota durante 20 minutos a una solución de fenilendiamina (370 mg; 6,84^ommol) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, después se vertió sobre hielo (1 kg) y se dejó reposar hasta que el hielo se derritió. El sólido resultante de color naranja se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH 98:2) para proporcionar N-(2-aminofenil)-3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida en forma de un sólido de color naranja. (474 mg; 70 %). δ_H (DMSO- d_6): 9,76 (1H, s), 8,99 (1H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 7,9, 1,0$), 6,99 (1 H, td, $J = 7,6, 1,5$), 6,84 (1 H, dd, $J = 8,0, 1,3$), 6,67 (1 H, dd, $J = 7,6, 1,3$), 5,64 (2H, s), 4,91 (2H, s), 3,44 (3H, s).

Se añadió anhídrido triflico (820 μ l; 4,85^ommol) a una solución de óxido de trifetilfosfina (1,35 g; 4,85^ommol) en DCM (15 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos, después se añadió a una suspensión de N-(2-aminofenil)-3-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (0,500 g; 1,61^ommol) en DCM (15 ml). La solución se agitó durante 96 horas y el precipitado se filtró. Esta era la sal de triflato del producto deseado (550 mg). Esta sal se disolvió en una mezcla de MeCN (19 ml) y MeOH (1 ml) y se añadió trietilamina (750 μ l). El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (269 mg; 56 %). La concentración del filtrado y el lavado del residuo con acetato de etilo proporcionaron 48 mg adicionales de material puro. δ_H (DMSO- d_6): 13,09 (1 H, s), 7,75 (1H, d, $J = 7,5$), 7,58 (1 H, d, $J = 7,1$), 7,30-7,22 (2H, m), 5,64 (2H, s), 3,45 (3H, s).

(XIV) Preparación de C8-Amino oxadiazoles

El ácido carboxílico apropiado (1,03^ommol), tiosemicarbazida (1,03^ommol) y EDCI (0,592 g, 3,09^ommol) se agitaron en DCM (30 ml) a temperatura ambiente durante 48-144 horas. La mezcla se filtró y la "goma" resultante se volvió a disolver en MeOH, se sometió a ultrasonidos y se concentró al vacío para producir un material de color naranja/amarillo. La "goma" se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el amino-oxadiazol objetivo.

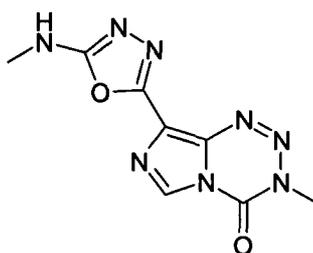


35

Síntesis 87

3-Metil-8-(5-(metilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-045)

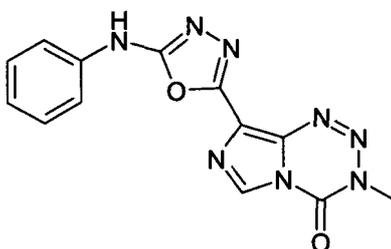
40



5 Usando el procedimiento general, el compuesto del título se preparó y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM → DCM:MeOH, 10:3) para proporcionar un sólido de color amarillo (0,027 g, %). δ_H (DMSO- d_6): 8,90 (1 H, s), 7,91 (1 H, c, $J = 10$), 3,85 (3H, s) y 2,89 (3H, d, $J = 5$).

Síntesis 88

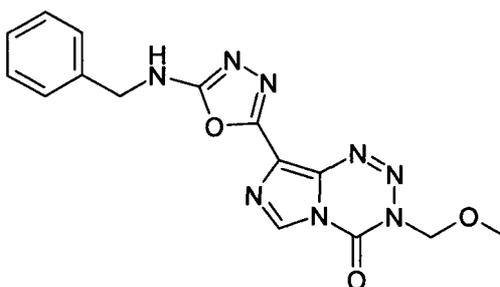
10 3-Metil-8-(5-(fenilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW -044)



15 Usando el procedimiento general, el compuesto del título se preparó y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente, DCM (100 %) a DCM:MeOH, 10:1) para proporcionar un sólido de color amarillo (0,050 g, 0,161 mmol, 16 %). δ_H (DMSO- d_6): 10,90 (1H, s), 8,96 (1H, s), 7,66 (2H, d, $J = 8,0$), 7,39 (2H, t, $J = 7,2$), 7,05 (1 H, t, $J = 7,2$), 3,82 (3H, s).

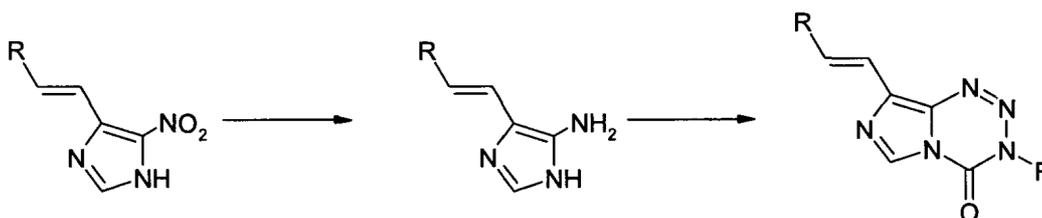
Síntesis 89

20 8-(5-(Bencilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(metoximetil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (WW-046)



25 Usando el procedimiento general, el compuesto del título se preparó y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM) para producir un sólido de color verde pálido. Rendimiento del 20 %. δ_H (DMSO- d_6): 8,97 (1H, s), 8,64 (1 H, t, $J = 6,8$), 7,42-7,34 (4H, m), 7,30-7,28 (1 H, m), 5,61 (1 H, s), 4,50 (2H, d, $J = 4$), 3,43 (3H, s).

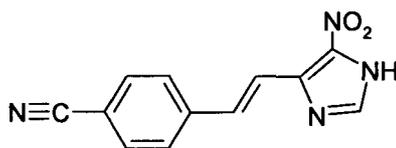
(XV) Preparación de C8-alquenos



30

Síntesis 90

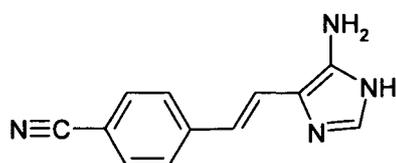
(E)-4-(2-(5-Nitro-1H-imidazol-4-il)vinil)benzotrile



Se calentó 4-cianobenzaldehído (75 g, 0,57 mol) a 110 °C. Una vez fundido, se añadieron 4-metil-5-nitroimidazol (15 g, 0,12 mol) y piperidina (5 g, 0,06 mol) y el calentamiento continuó durante 24 horas adicionales. Después, se añadieron DMF (15 ml) e IPA (150 ml) y el precipitado se filtró de la solución y se lavó con IPA (50 ml) para dejar el producto en forma de un sólido de color amarillo (13,8 g, 49 %). $pf > 300$ °C. δ_H (DMSO- d_6): 7,95 (1 H, s), 7,88 (2H, d, $J = 6,8$), 7,78 (2H, d, $J = 6,8$), 7,78 (1H, d, $J = 16,8$), 7,50 (1H, d, $J = 16,8$); IR (cm^{-1}) 2239 (C=N), 1502, 1348 (NO_2); EM (m/z) 241,1 ($C_{12}H_9N_4O_2$ (M+1)).

10 Síntesis 91

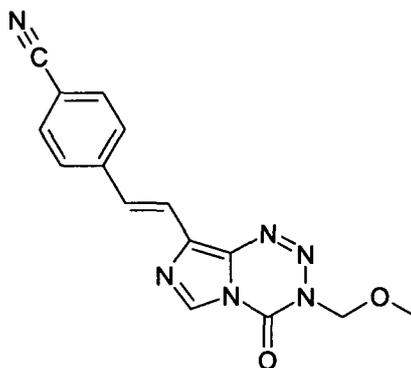
(E)-4-(2-(5-Amino-1H-imidazol-4-il)vinil)benzonitrilo



Se añadió paladio al 5 % sobre carbono (0,5 g) a una solución de (E)-4-(2-(5-nitro-1H-imidazol-4-il)vinil)benzonitrilo (10 g, 0,04 mol) en metanol (500 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a presión atmosférica durante 24 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho corto de Celite™ y el Celite™ se lavó con MeOH al 10 %/DCM (200 ml). El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 10 %/DCM) para dejar el producto en forma de un sólido de color amarillo/marrón (6 g, 69 %). δ_H (DMSO- d_6): 11,76 (1H, s a, NH), 7,70 (2H, d, $J = 8,4$), 7,50 (2H, d, $J = 8,4$), 7,44 (1 H, d, $J = 16,0$), 7,36 (1 H, s), 6,42 (1 H, d, $J = 16,0$), 5,17 (2H, s a, NH_2); IR (cm^{-1}) 2220 (C≡N), 1629 (C=C); EM (m/z) 211,0969 ($C_{12}H_{11}N_4$ (M+1)) requiere 211,0984.

25 Síntesis 92

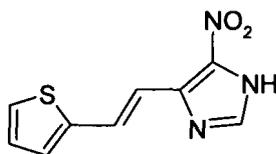
(E)-4-(2-(3-(Metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)vinil)benzonitrilo (MM-001)



Se añadió nitrito de sodio (40 mg, 0,57 mmol) en agua (0,5 ml) a una suspensión de (E)-4-(2-(5-amino-1H-imidazol-4-il)vinil)benzonitrilo (100 mg, 0,47 mmol) en HBF_4 al 50 % (2 ml) a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C durante 20 minutos, el precipitado se filtró de la solución y se secó sobre P_2O_5 . Este diazo compuesto se usó sin purificación adicional. Se añadió isocianato de metoximetilo (150 mg, 1,8 mmol) a una solución de (E)-4-(2-(4-diazo-4H-imidazol-5-il)vinil)benzonitrilo (80 mg, 0,36 mmol) en DMSO seco (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se purificó mediante cromatografía en columna (MeCN al 5 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (42 mg, 38 %). δ_H (DMSO- d_6): 8,48 (1H, s), 7,81 (1 H, d, $J = 16,0$), 7,71 (4H, m), 7,60 (1 H, d, $J = 16,0$), 5,72 (2H, s), 3,58 (3H, s); IR (cm^{-1}) 2222 (C≡N), 1631 (C=N); EM (m/z) 309,1121 ($C_{15}H_{13}N_6O_2$ (M+1)) requiere 309,1100.

40 Síntesis 93

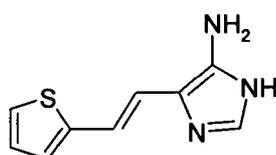
(E)-5-Nitro-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-1H-imidazol



5 Se añadió piperidina (1,7 g, 0,02 mol) a una suspensión de 4-metil-5-nitro-imidazol (5 g, 0,04 mol) y 2-tiofenocarboxaldehído (22 g, 0,2 mol) y se calentaron a 100 °C durante 15 horas. Después de enfriarse, se añadieron DMF (5 ml) e IPA (15 ml) y el precipitado se filtró de la solución y se lavó con IPA (50 ml) para dejar el producto en forma de un sólido de color amarillo (6,0 g, 69 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 13,56 (1H, s a, NH), 7,90 (1 H, s), 7,66 (1 H, d, $J = 16,4$), 7,66 (1H, d, $J = 5,0$), 7,40 (1H, d, $J = 16,4$), 7,35 (1H, d, $J = 3,6$), 7,15 (1H, dd, $J = 3,6, 5,0$).

10 Síntesis 94

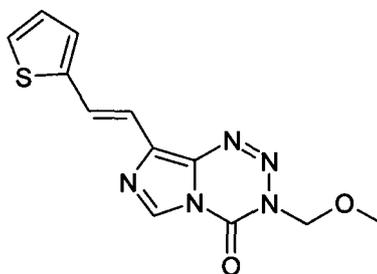
(E)-4-(2-(Tiofen-2-il)vinil)-1H-imidazol-5-amina



15 Se añadió paladio al 5 % sobre carbono (0,5 g) a una solución de (E)-5-nitro-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-1H-imidazol (4,5 g, 0,02 mol) en metanol (500 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a presión atmosférica durante 24 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho corto de Celite™ y el Celite™ se lavó con MeOH al 10 %/DCM (200 ml). El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 5-10 %/DCM) para dejar el producto en forma de un sólido de color marrón pálido (2,75 g, 71 %). δ_{H} (DMSO- d_6): 11,58 (1H, s a, NH), 7,25 (2H, m), 6,95 (3H, m), 6,62 (1 H, d, $J = 16,0$), 4,86 (2H, s a, NH $_2$).

25 Síntesis 95

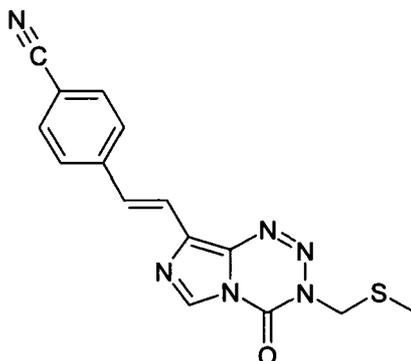
(E)-3-(Metoximetil)-8-(2-(tiofen-2-il)vinil)imidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-4(3H)-ona (MM-004)



30 Se añadió nitrito de sodio (150 mg, 2,1°mmol) en agua (1 ml) a una suspensión de (E)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-1H-imidazol-5-amina (0,35 g, 1,8°mmol) en HBF $_4$ al 10 % (4 ml) a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C durante 60 minutos, el precipitado se filtró de la solución y se secó sobre P $_2$ O $_5$. Este diazo compuesto (tramo de IR 2193°cm $^{-1}$) se utilizó sin purificación adicional. Se añadió isocianato de metoximetilo (0,43 g, 4,9°mmol) a una solución de (E)-4-diazo-5-(2-(tiofen-2-il)vinil)4H-imidazol (0,3 g, 1,47°mmol) en DMSO seco (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, después se purificó mediante cromatografía en columna (DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 12 %). δ_{H} (CDCl $_3$) 8,44 (1 H, s), 7,95 (1 H, d, $J = 15,6$), 7,34 (1 H, d, $J = 5,1$), 7,31 (1H, d, $J = 15,6$), 7,26 (1 H, d, $J = 3,6$), 7,08 (1 H, dd, $J = 5,1,3,6$), 5,69 (2H, s), 3,57 (3H, s).

40 Síntesis 96

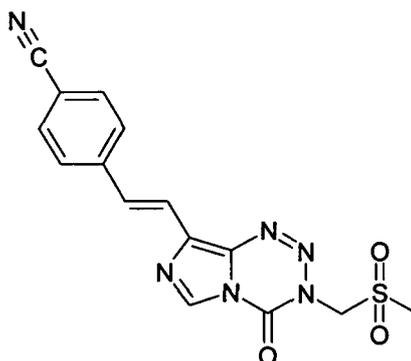
(E)-4-(2-(3-(Metiltiometil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)vinil)benzonitrilo (MM-002)



Una solución de (isocianatometil)(metil)sulfano (337 mg, 3,27°mmol) en DMSO seco (1 ml) se añadió gota a gota en la oscuridad en atmósfera de nitrógeno a una suspensión agitada de (E)-4-(2-(4-diazo-4H-imidazol-5-il)vinil)benzonitrilo (600 mg, 2,71°mmol) en DMSO (6 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. La solución resultante se vertió en hielo y el precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua y éter dietílico. El producto en bruto se secó al vacío y se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeCN (95:5) como eluyente para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color amarillo brillante (71 mg, 8 %). δ_H (DMSO- d_6): 8,87 (1H, s), 7,94-7,97 (2H, d, $J = 8,6$), 7,85-7,87 (2H, d, $J = 8,6$), 7,73 (2H, s), 5,40 (2H, s), 2,27 (3H, s).

Síntesis 97

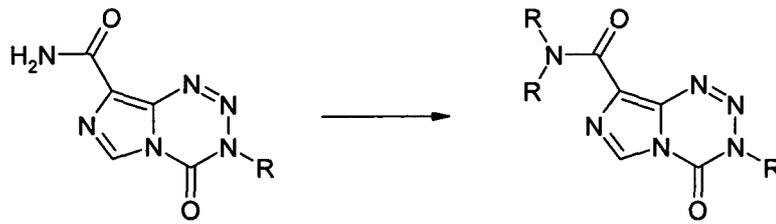
(E)-4-(2-(3-(Metilsulfonilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-il)vinil)benzonitrilo (MM-003)



Se añadió isocianato(metilsulfonil)metano (440 mg, 3,25°mmol) gota a gota en la oscuridad en atmósfera de nitrógeno a una suspensión agitada de (E)-4-(2-(4-diazo-4H-imidazol-5-il)vinil)benzonitrilo (600 mg, 2,71°mmol) en DMSO (6 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. La solución resultante se vertió en hielo y el precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico. El producto en bruto se secó al vacío y se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeCN (90:10) como eluyente para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color amarillo brillante (31 mg, rendimiento del 3 %). δ_H (DMSO- d_6): 8,95 (1 H, s), 7,95-7,97 (2H, d, $J = 8,6$), 7,84-7,87 (2H, d, $J = 8,6$), 7,75 (2H, s), 5,76 (2H, s), 3,16 (3H, s).

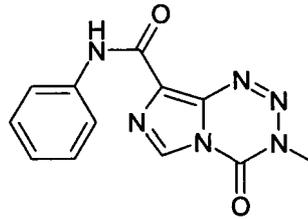
(XVI) Preparación de C8-carboxamidas

Se añadió cloroformiato de isobutilo (1,05 eq.) seguido de trietilamina (1,05 eq.) a una solución del derivado de ácido 8-carboxílico apropiado en THF y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado de clorhidrato de trietilamina, que se formó durante la reacción, se retiró por filtración y se añadió anilina (1,05 eq.) al filtrado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche y se concentró al vacío. El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM:MeOH (95:5) como eluyente para proporcionar los compuestos objetivo (rendimiento del 57 %-68 %).



Síntesis 98

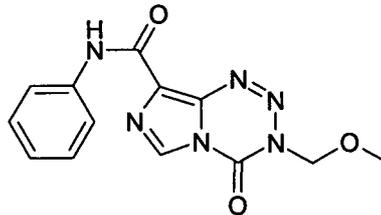
5 3-Metil-4-oxo-N-fenil-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (LL-001)



10 Usando el procedimiento general, se obtuvo el compuesto del título. δ_H (DMSO- d_6): 10,40 (1 H, s), 8,95 (1H, s) 7,87-7,89 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,13-7,15 (1H, m), 3,90 (3H, s).

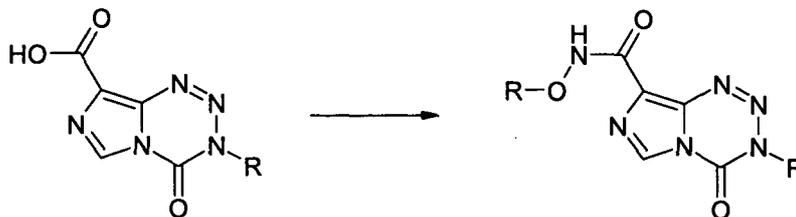
Síntesis 99

15 3-(Metoximetil)-4-oxo-N-fenil-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (LL-002)



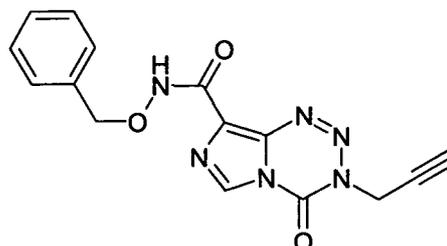
20 Usando el procedimiento general, se obtuvo el compuesto del título. δ_H (DMSO- d_6): 10,4 (1H, s), 9,01 (1H, s), 7,87-7,89 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,11-7,16 (1 H, m), 5,65 (2H, s), 3,44 (3H, s).

(XVII) Preparación de C8-hidroxamatos



25 Síntesis 100

N-(Benciloxi)-4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (RR-003)



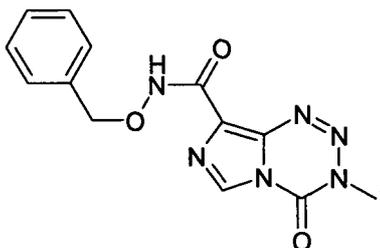
30

Se disolvieron ácido 4-oxo-3-(prop-2-inil)-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxílico (0,46°mmol, 100 mg, 1 eq.), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU) (0,55°mmol, 208 mg, 1,2 eq.) y trietilamina (0,55°mmol, 77 µl, 1,2 eq.), en THF (30 ml) y DMF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de O-bencilhidroxilamina (0,55°mmol, 68 mg, 1,2 eq.) en una porción. Después de 5 24 horas de agitación a temperatura ambiente, el volumen de la solución se redujo a 5 ml y se vertió en hielo/agua. El sólido formado se filtró y lavó con agua, acetato de etilo y éter y se secó al vacío. Rendimiento: 72 %. δ_H (DMSO- d_6): 11,93 (1 H, s a), 8,89 (1 H, s), 7,48 (2H, m), 7,40 (3H, m), 5,15 (2H, d, J: 1,84), 4,97 (2H, s), 3,53 (1 H, sa).

Síntesis 101

10

N-(Benciloxi)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (RR-002)

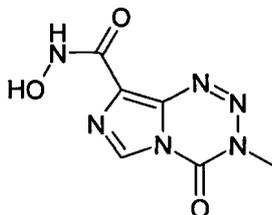


15 Se añadió O-bencilhidroxilamina (195 µl, 1,68°mmol, 2 eq.) a una solución de cloruro de 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carbonilo en bruto (200 mg, 0,84°mmol; véase Arrowsmith et al., *J. Med Chem*, 2002, Vol. 45, n.º 25, pág. 5458) en THF (6 ml) y se formó un precipitado inmediatamente. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora y 30 minutos y después se vertió en hielo. La suspensión se diluyó con agua y el precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar 158 mg del compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 63 %). δ_H (DMSO- d_6): 11,9 (1H, s), 8,85 (1H, s), 7,42-7,50 (2H, m), 7,36-7,42 (3H, m), 4,96 (2H, s), 3,88 (3H, s).

20

Síntesis 102

25 N-hidroxí-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (RR-001)



30 Una solución de N-(benciloxi)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida (200 mg, 0,67°mmol) y Pd al 10 %/C (20 mg) en acetato de etilo:DMF (5:1) (36 ml) se puso en una atmósfera de hidrógeno durante 3 días. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite™ y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo y el precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color naranja pálido (35 mg, rendimiento del 25 %). δ_H (DMSO- d_6): 11,2 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,82 (1H, s), 3,86 (3H, s)

35

Métodos biológicos

Métodos generales de cultivos celulares

40 La técnicas de cultivo celular se realizaron en una cabina de seguridad microbiológica de Clase II que se limpió con IMS al 70 % en agua destilada antes de cada uso. Se cultivaron sistemáticamente células de glioma en matraces de cultivo tisular Costar en medio líquido RPMI 1640 (que contenía 0,3 g/l de L-glutamina y 2 g/l de bicarbonato de sodio) complementado con FBS al 10 % inactivado por calor (55-59 °C) durante 1 hora para desnaturalizar las proteínas del complemento que de otro modo provocarían una respuesta inmunitaria celular que daría como resultado la lisis celular, aminoácidos no esenciales al 1 %, gentamicina 50 µg/ml y G418 400 µg/ml (reactivo de selección de vector). Se mantuvieron células de cáncer colorrectal y melanoma en RPMI 1640 complementado con FBS al 10 %. Se cultivaron células MRC-5 en EMEM + FBS al 10 %, penicilina/estreptomina al 1 %, aminoácidos no esenciales al 1 %, HEPES al 1 % (1 M) y bicarbonato de sodio al 1 %.

45

50 Las células se cultivaron a 37 °C en una incubadora humidificada en una atmósfera que comprendía aire al 95 %/CO₂ al 5 %. Las células se subcultivaron cuando el crecimiento superó aproximadamente una confluencia del

80 %, normalmente dos veces por semana. El medio se aspiró del matraz y se añadieron aproximadamente 0,8 ml de solución 1X de tripsina-EDTA. Las células se volvieron a incubar a 37 °C hasta que se separaron visiblemente del matraz. Las células se volvieron a suspender en 5 ml de medio y se transfirieron 0,5-1 ml a un nuevo matraz (25 cm²) con 7 ml de medio de cultivo. Las células se incubaron adicionalmente a 37 °C. Para minimizar la deriva fenotípica, las células fueron desechadas una vez que se habían subcultivado 30 veces. Nuevos lotes de células se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37 °C una vez que se retiraron del almacenamiento de nitrógeno líquido y se volvieron a suspender en 10 ml de medio de cultivo en un matraz de 25 cm². Las células se hicieron pasar dos veces para permitir que el crecimiento normal se reanudara antes de su uso en los experimentos.

10 Para la crioconservación, se separaron células viables en confluencia del 60-80 % por una cantidad mínima de tripsina/EDTA y se volvieron a suspender en medio de congelación esterilizado por filtración (SFB al 95 %, DMSO al 5 %), se transfirieron a viales criogénicos estériles y se congelaron durante la noche a -20 °C seguido de -80 °C durante 1-2 días y se almacenaron en nitrógeno líquido para su almacenamiento a largo plazo.

15 *Soluciones de fármaco*

La mayoría de los compuestos de ensayo, incluyendo la temozolomida, se prepararon como soluciones madre 100 mM en DMSO y se almacenaron a -20 °C durante no más de 6 meses.

20 *Ensayo MTT para ensayo de toxicidad de 7 días*

Este ensayo se describe por primera vez en Mosmann, T., 1983, "*Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays*", *Journal of Immunological Methods*, vol. 65, n.º 1-2, págs. 55-63.

25 Se usaron estirpes celulares de glioma, SNB19 y U373, tanto transfectadas establemente con MGMT (es decir, SNB19M y U373M) o sus respectivos vectores de control (es decir, SNB19V y U373V); estirpes celulares de carcinoma colorrectal, HCT116, HT29 y DLD1; estirpe celular de melanoma, SKMEL-28; estirpe celular de cáncer de mama, MCF-7; y estirpe celular de fibroblastos de pulmón fetal humano normal, MRC-5; a una confluencia del 60-80 %, durante la fase logarítmica de crecimiento.

Después de la recolección con tripsina/EDTA, las células en suspensión se inyectaron suavemente a través de una aguja de calibre 23 para obtener una suspensión de casi una sola célula. Después, las células se sembraron en placas de 96 pocillos a la densidad deseada en 180 µl de medio de cultivo si solo se iba a añadir un compuesto de ensayo o en 160 µl si se iban a añadir dos compuestos de ensayo en combinación. Se dejó que las células se unieran durante la noche mediante incubación a 37 °C en aire al 95 %/CO₂ al 5 %. Para el ensayo de 7 días, las densidades de siembra de células para las diferentes estirpes celulares fueron las siguientes: SNB19V, SNB19M: 650 células/pocillo; U373V, U373M: 650 células/pocillo; SNB19VR, U373VR: 650 células/pocillo; HCT116, DLD-1, SKMEL-28, MRC-5, MCF-7: 400 células/pocillo.

40 Las dos calles periféricas de cada placa se usaron como pocillos de blanco (sin células) y se llenaron con 200 µl de medio para reducir/minimizar la evaporación del medio de la placa. Una placa separada de tiempo cero (T₀) se preparó junto a otras placas. Se prepararon diluciones en serie en medio de cultivo tisular de una solución madre 100 mM de compuesto de ensayo inmediatamente antes de cada ensayo a diez veces las concentraciones finales requeridas. Se añadieron 20 µl a cada pocillo (200 µl de medio total por pocillo) para conseguir concentraciones finales de 0,5 µM, 1 µM, 5 µM, 10 µM, 50 µM, 100 µM, 500 µM y 1000 µM. Un mínimo de cuatro pocillos recibieron la misma concentración de compuesto de ensayo. A los pocillos de control, incluyendo los de la placa T₀, se les añadieron 20 µl de medio. Se habían realizado ensayos anteriores para verificar que la viabilidad celular no se viera afectada por la cantidad de DMSO añadida en los pocillos tratados con el compuesto de ensayo. Una placa separada tratada de la misma manera, pero sin compuesto de ensayo, se usó como una medida de la viabilidad celular en el momento de la adición del fármaco (T₀).

Después de la incubación a 37 °C, aire al 95 %/CO₂ al 5 % durante 7 días (o inmediatamente para la placa del día 0), se cuantificó la viabilidad celular usando el ensayo MTT. Se añadieron 50 µl de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) esterilizado por filtración (2 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato) a cada pocillo (concentración final de 0,4 mg/ml) y las placas se volvieron a incubar durante 4 horas para permitir la conversión metabólica del MTT por deshidrogenasas en las células viables en cristales de formazán insolubles. Se aspiró el medio y cualquier resto de MTT sin convertir, se añadieron 150 µl de DMSO a cada pocillo y las placas se agitaron en un agitador de placas (Stuart Scientific 503) para asegurar la solubilización completa del formazán. Después, se leyó la absorbancia a 550 nm en un lector de placa Anthos Labtec Systems y las lecturas de absorbancia (corregidas para la absorbancia de fondo) se registraron en el software Deltasoft 3™.

La absorbancia a 550 nm es directamente proporcional al número de células viables. Existe una relación lineal entre el número de células y la cantidad de formazán, por lo que la absorbancia media determinada para todos los pocillos de la misma concentración puede usarse como una medición cuantitativa de células viables en comparación con los controles. Se trazó un gráfico de la absorbancia frente a la concentración del fármaco y se calculó la concentración

de compuesto de ensayo que provocaba una inhibición del 50 % (IC₅₀) del crecimiento de las células control (incremento de la absorbancia desde T₀) por interpolación.

Generación de estirpes celulares resistentes a TMZ

5 Se cultivaron estirpes celulares SNB19V y U373V en presencia de concentraciones crecientes de TMZ (1, 2, 5, 10, 20, 50, 100^oµM) (y hasta 150^oµM para U373V) para generar las correspondientes estirpes celulares con resistencia a TMZ adquirida (es decir, SNB19VR y U373VR). En cada etapa de la selección, las células se expusieron a una concentración más alta de TMZ hasta que el re-crecimiento fue evidente y se etiquetaron como SNB19VR y U373VR, respectivamente, para distinguirlos de las estirpes celulares parentales.

Ensayo clonogénico de supervivencia

15 Se usó un ensayo clonogénico, que mide la supervivencia de las células tumorales y la posterior capacidad proliferativa después de la exposición al fármaco, para verificar que las células siguen siendo metabólicamente activas después del tratamiento con TMZ y compuestos de ensayo. Véase, por ejemplo, Brown, J.M., et al., 1999, "Apoptosis, p53, and tumor cell sensitivity to anticancer agents", *Cancer Research*, Vol. 59, N.º 7, págs. 1391-1399.

20 Las células de crecimiento exponencial se sembraron por triplicado a una densidad de 200 células/pocillo en placas de 6 pocillos, se dejaron que se unieran durante la noche y después se expusieron a concentraciones crecientes de TMZ o compuestos de ensayo (0, 5, 10, 100, 500, 1000^oµM). Después de 18 horas, se cambió el medio a medio sin fármaco y las células se dejaron crecer en la incubadora a 37 °C, aire al 95 %/CO₂ al 5 %. Después de 14 días, las placas se aclararon en PBS y se fijaron con metanol previamente enfriado a temperatura ambiente durante 20 minutos, se tiñeron con azul de metileno al 0,5 % en metanol/H₂O 1:1 (v/v) durante 10 minutos, se lavaron minuciosamente en agua destilada y se secaron al aire. Se contaron las colonias de células que contenían > 30 células. La inhibición del crecimiento por TMZ y por los compuestos de ensayo se estimó expresando el número medio de colonias por pocillos tratados con TMZ o compuesto de ensayo como un porcentaje del número medio de colonias en el control.

30 Datos biológicos

Como se muestra en los datos de la tabla siguiente (que representa más de 80 repeticiones), el compuesto parental, temozolomida (TMZ), es demostrablemente más activo en las estirpes de glioma que son MGMT- (SNB 19V y U373V) que en las que expresan MGMT (estirpes MGMT+ SNB 19M y U373M).

35

Tabla 1				
Valores de IC ₅₀ para temozolomida (TMZ)				
	SNB19V IC ₅₀ (µM)	SNB19M IC ₅₀ (µM)	U373V IC ₅₀ (µM)	U373M IC ₅₀ (µM)
TMZ	45,6	526,3	72,9	394,8

Cada uno de los compuestos WW-001 a WW-066 (es decir, -A es -A¹), tiene un IC₅₀ para SNB19V de menos de 65^oµM y la mayoría tienen un IC₅₀ para SNB19V de menos de 45^oµM.

40 Específicamente, cada uno de los siguientes compuestos tiene un IC₅₀ para SNB19V de menos de 45^oµM: WW-001, WW-002, WW-003, WW-004, WW-005, WW-006, WW-007, WW-008, WW-009, WW-010, WW-011, WW-012, WW-017, WW-018, WW-019, WW-022, WW-023, WW-024, WW-025, WW-026, WW-027, WW-029, WW-031, WW-033, WW-036, WW-037, WW-038, WW-041, WW-042, WW-043, WW-045, WW-047, WW-048, WW-049, WW-050, WW-051, WW-052, WW-053, WW-054, WW-055, WW-056, WW-057, WW-058, WW-059, WW-060, WW-061, WW-062, WW-063, WW-064, WW-065, WW-066.

45

De este modo, estos compuestos tienen una actividad de SNB19V que es similar, si no mejor, que la de la TMZ (45,6^oµM).

50 Además, mientras que la TMZ tiene un IC₅₀ para SNB19M de 526,3^oµM, cada uno de los compuestos WW-001 a WW-066 tiene un IC₅₀ para SNB19M de menos de 100^oµM y muchos tienen un IC₅₀ para SNB19M de menos de 70^oµM.

55 Específicamente, cada uno de los siguientes compuestos tiene un IC₅₀ para SNB19M de menos de 70^oµM: WW-001, WW-002, WW-003, WW-004, WW-005, WW-007, WW-008, WW-010, WW-011, WW-012, WW-013, WW-014, WW-015, WW-016, WW-017, WW-018, WW-019, WW-020, WW-021, WW-022, WW-023, WW-024, WW-025, WW-026, WW-027, WW-028, WW-029, WW-030, WW-031, WW-032, WW-033, WW-034, WW-035, WW-036, WW-037, WW-038, WW-039, WW-040, WW-042, WW-043, WW-046, WW-047, WW-048, WW-049, WW-050, WW-051, WW-052, WW-053, WW-055, WW-056, WW-057, WW-058, WW-059, WW-060, WW-061, WW-062, WW-063, WW-064, WW-065, WW-066.

60

De este modo, estos compuestos tienen una actividad de SNB19M que es muy superior que la de la TMZ (526,3 μ M).

Estos resultados se repitieron en estudios similares en la estirpe celular U373.

5 Específicamente, cada uno de los siguientes compuestos tiene un IC₅₀ para U373V de menos de 75 μ M: WW-001, WW-002, WW-003, WW-004, WW-005, WW-006, WW-007, WW-008, WW-009, WW-011, WW-012, WW-013, WW-014, WW-015, WW-016, WW-021, WW-023, WW-024, WW-025, WW-026, WW-027, WW-028, WW-029, WW-030, WW-031, WW-032, WW-033, WW-034, WW-035, WW-036, WW-037, WW-038, WW-039, WW-040, WW-041, WW-042, WW-044, WW-045, WW-046, WW-047, WW-048, WW-049, WW-050, WW-051, WW-052, WW-054, WW-055, WW-058, WW-062, WW-063.

De este modo, estos compuestos tienen una actividad de U373V que es similar, si no mejor, que la de la TMZ (72,9 μ M).

15 De forma similar, cada uno de los siguientes compuestos tiene IC₅₀ para U373M de menos de 60 μ M: WW-001, WW-002, WW-003, WW-004, WW-005, WW-006, WW-007, WW-008, WW-009, WW-012, WW-013, WW-014, WW-015, WW-016, WW-021, WW-023, WW-024, WW-025, WW-026, WW-027, WW-028, WW-029, WW-030, WW-031, WW-032, WW-033, WW-034, WW-035, WW-036, WW-037, WW-038, WW-039, WW-040, WW-042, WW-046, WW-047, WW-048, WW-049, WW-050, WW-051, WW-052, WW-055, WW-058, WW-062, WW-063.

De este modo, estos compuestos tienen una actividad de U373M que es muy superior que la de la TMZ (394,8 μ M).

Los datos para unos compuestos particulares se resumen en la siguiente tabla.

25

	SNB19V IC ₅₀ (μ M)	SNB19M IC ₅₀ (μ M)	U373V IC ₅₀ (μ M)	U373M IC ₅₀ (μ M)
TMZ	45,6	526,3	72,9	394,8
MM-004	4,5	5,1	4,4	6,5
WW-028	54,0	56,5	50,0	35,1
WW-027	22,0	33,8	9,3	33,1

Como se demuestra por los datos analizados anteriormente y, a diferencia de la TMZ, estos compuestos tienen una buena actividad frente a estirpes celulares tumorales, independientemente del estado de MGMT y MMR (reparación de desapareamiento) de la estirpe celular.

30

Además, también se han ensayado varios de los compuestos y ha demostrado ser activos en otras estirpes celulares, incluyendo HCT116, DLD-1, SKMEL-28, MRC-5, MCF-7 y HT29.

Se obtuvieron resultados similares para los compuestos en los que -A es -A², -A³, -A⁴, -A⁵ o -A⁶.

35

Los datos para los ejemplos de cada una de estas clases se resumen en la siguiente tabla.

	SNB19V IC ₅₀ (μ M)	SNB19M IC ₅₀ (μ M)	U373V IC ₅₀ (μ M)	U373M IC ₅₀ (μ M)
TMZ	45,6	526,3	72,9	394,8
TT-001	63,2	54,7	42,3	53,4
SS-001	59,0	52,7	51,2	55,1
RR-001	41,0	87,1	-	-
LL-002	55,3	43,8	36,3	52,3
MM-001	9,1	8,9	7,7	8,8

Una vez más, estos compuestos tienen una actividad de SNB19V que es similar, si no mejor, que la de la TMZ (45,6 μ M).

40

Una vez más, estos compuestos tienen una actividad de SNB19M que es muy superior que la de la TMZ (526,3 μ M).

Una vez más, estos compuestos tienen una actividad de U373V que es similar, si no mejor, que la de la TMZ (72,9 μ M).

45

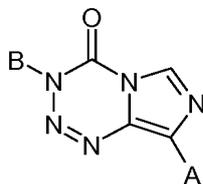
Una vez más, estos compuestos tienen una actividad de U373M que es muy superior que la de la TMZ (394,8 μ M).

Una vez más, también se han probado varios de los compuestos y han demostrado ser activos en otras estirpes celulares, incluyendo HCT116, DLD-1, SKMEL-28, MRC-5, MCF-7 y HT29.

- 5 Lo anterior ha descrito los principios, realizaciones preferidas y modos de funcionamiento de la presente invención. Sin embargo, no debe interpretarse que la invención se limita a las realizaciones particulares analizadas. En cambio, las realizaciones descritas anteriormente deben considerarse ilustrativas en lugar de restrictivas y debería apreciarse que pueden hacerse variaciones en las realizaciones por expertos en la materia sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre compuestos de la siguiente fórmula y sales, hidratos y solvatos de los mismos:



5

en la que: -A es independientemente -A¹, -A³ o -A⁶; y -B es independientemente -B¹, -B², -B³, -B⁴, -B⁵, -B⁶, -B⁷, -B⁸, -B⁹, -B¹⁰, -B¹¹, -B¹², -B¹³ o -B¹⁴;

10

o en la que: -A es independientemente -A⁴; y -B es independientemente -B¹, -B², -B³, -B⁴, -B⁵, -B⁶, -B⁷, -B⁸, -B¹⁰, -B¹¹, -B¹², -B¹³ o -B¹⁴;

en la que:

-A¹ es independientemente heteroarilo C₅₋₁₂ y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

15

-F, -Cl, -Br, -I,

-R^{Z1}-CF₃,

-OH, -OR^{Z1}, -OCF₃,

-SR^{Z1},

20

-NH₂, -NHR^{Z1}, -NR^{Z1,2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z1},

-C(=O)R^{Z1},

-OC(=O)R^{Z1},

25

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z1}, -C(=O)NR^{Z1,2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,

-C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-NHC(=O)R^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)R^{Z1},

-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z1}, -OC(=O)NR^{Z1,2}, -OC(=O)-pirrolidino,

-OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,

30

-NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)OR^{Z1},

-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z1}, -NHC(=O)NR^{Z1,2}, -NHC(=O)-pirrolidino,

-NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,

-NHC(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-NO₂ y -CN;

35

en donde cada -R^{Z1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, alquilino C₃₋₆ alifático, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z1A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z1A} y -OCF₃,

40

en donde cada -R^{Z1A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado,

y adicionalmente en donde dos sustituyentes adyacentes pueden formar juntos -O-CH₂-O- o -O-CH₂CH₂-O-;

-A³ es independientemente -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHR^{Z3} o -C(=NH)NR^{Z3,2}, -C(=NH)-pirrolidino, -C(=NH)-piperidino, -C(=NH)-morfolino, -C(=NH)-piperizino o -C(=NH)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino, en donde:

45

-R^{Z3} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,

en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

50

-F, -Cl, -Br, -I,

-R^{Z3A}, -CF₃,

-OH, -OR^{Z3A}, -OCF₃,

-SR^{Z3A},

55

-NH₂, -NHR^{Z3A}, -NR^{Z3A,2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z3A},

-C(=O)R^{Z3A},

-OC(=O)R^{Z3A},

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z3A}, -C(=O)NR^{Z3A,2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,

-C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,

60

-NHC(=O)R^{Z3A}, -NR^{Z3A}C(=O)R^{Z3A},

-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z3A}, -OC(=O)NR^{Z3A}₂, -OC(=O)-pirrolidino,
 -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Z3A}, -NR^{Z3A}C(=O)OR^{Z3A},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z3A}, -NHC(=O)NR^{Z3A}₂, -NHC(=O)-pirrolidino,
 -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,
 -NHC(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NO₂ y -CN,

en donde cada -R^{Z3A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z3B}, -CF₃, -OH, -OR^{Z3B} y -OCF₃, en donde cada -R^{Z3B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

-A⁴ es independientemente ácido hidroxámico o hidroxamato;

-A⁶ es independientemente -L⁶-R^{Z6}, en el que:

-L⁶ es independientemente alqueno C₂₋₆ alifático y
 -R^{Z6} es independientemente heteroarilo C₅₋₆ o -Ph,
 en donde cada uno de dichos heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z6A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Z6A}, -OCF₃,
 -SR^{Z6A},
 -NH₂, -NHR^{Z6A}, -NR^{Z6A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z6A},
 -C(=O)R^{Z6A},
 -OC(=O)R^{Z6A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z6A}, -C(=O)NR^{Z6A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Z6A}, -NR^{Z6A}C(=O)R^{Z6A},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z6A}, -OC(=O)NR^{Z6A}₂, -OC(=O)-pirrolidino,
 -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Z6A}, -NR^{Z6A}C(=O)OR^{Z6A},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z6A}, -NHC(=O)NR^{Z6A}₂, -NHC(=O)-pirrolidino,
 -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,
 -NHC(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NO₂ y -CN,

en donde cada -R^{Z6A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,

en donde cada cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z6B}, -CF₃, -OH, -OR^{Z6B} y -OCF₃,

en el que cada -R^{Z6B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

y en donde:

-B¹ es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;

-B² es independientemente alqueno C₂₋₆ alifático;

-B³ es independientemente mercapto-alquilo C₁₋₄, sulfanil-alquilo C₁₋₄, sulfinil-alquilo C₁₋₄ o sulfonil-alquilo C₁₋₄;

-B⁴ es independientemente hidroxil-alquilo C₁₋₄ o éter-alquilo C₁₋₄;

-B⁵ es independientemente: -L^{Y5}-Ar^{Y5} en el que:

-L^{Y5} es independientemente alqueno C₁₋₄ alifático saturado y

-Ar^{Y5} es independientemente heteroarilo C₅₋₆ o -Ph,

en donde cada uno de dichos heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y5A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y5A}, -OCF₃,
 -SR^{Y5A},

-NH₂, -NHR^{Y5A}, -NR^{Y5A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y5A},

- C(=O)R^{Y5A},
 -OC(=O)R^{Y5A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y5A}, -C(=O)NR^{Y5A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 5 -NHC(=O)R^{Y5A}, -NR^{Y5A}C(=O)R^{Y5A},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Y5A}, -OC(=O)NR^{Y5A2}, -OC(=O)-pirrolidino,
 -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Y5A}, -NR^{Y5A}C(=O)OR^{Y5A},
 10 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Y5A}, -NHC(=O)NR^{Y5A2}, -NHC(=O)-pirrolidino,
 -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,
 -NHC(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NO₂ y -CN,
- en donde cada -R^{Y5A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,
 en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₈ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y5B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y5B} y -OCF₃,
 en donde cada -R^{Y5B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
- 20 -B⁶ es independientemente acil-alquilo C₁₋₆, carboxi-alquilo C₁₋₆, oxiacil-alquilo C₁₋₆ o aciloxi-alquilo C₁₋₆;
 -B⁷ es independientemente amido-alquilo C₁₋₄ o amido-alquilo C₁₋₄ sustituido;
 -B⁸ es independientemente -R^{Y8} o -L^{Y8}-R^{Y8},
 en donde:
- 25 -L^{Y8} es independientemente alquilenilo C₁₋₄ alifático saturado y
 -R^{Y8} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado o heterociclilo C₃₋₆ saturado, en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:
- 30 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y8A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y8A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y8A}, -NR^{Y8A2}, piperidino pirrolidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 35 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y8A},
 -C(=O)R^{Y8A},
 -OC(=O)R^{Y8A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y8A}, -C(=O)NR^{Y8A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 40 -NHC(=O)R^{Y8A}, -NR^{Y8A}C(=O)R^{Y8A} y
 -CN;
- en donde cada -R^{Y8A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,
 en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y8B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y8B} y -OCF₃,
 en donde cada -R^{Y8B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
- 50 -B⁹ es independientemente halo-alquilo C₁₋₆;
 -B¹⁰ es independientemente nitro-alquilo C₁₋₆;
 -B¹¹ es independientemente ciano-alquilo C₁₋₆;
 -B¹² es independientemente fosfato-alquilo C₁₋₆;
 -B¹³ es independientemente carbamato-alquilo C₁₋₆; y
 -B¹⁴ es independientemente oxima-alquilo C₁₋₆.
- 55 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -A es independientemente -A¹; y -A¹ es independientemente:
- 60 furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo o quinazolinilo,
 y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:
- 65 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z1}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Z1}, -OCF₃,

- 5
10
15
- SR^{Z1},
 - NH₂, -NHR^{Z1}, -NR^{Z1}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z1},
 - C(=O)R^{Z1},
 - OC(=O)R^{Z1},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z1}, -C(=O)NR^{Z1}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 - C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 - NHC(=O)R^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)R^{Z1},
 - OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z1}, -OC(=O)NR^{Z1}₂, -OC(=O)-pirrolidino,
 - OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 - NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)OR^{Z1},
 - NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z1}, -NHC(=O)NR^{Z1}₂, -NHC(=O)-pirrolidino,
 - NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,
 - NHC(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 - NO₂ y -CN;

20 en el que cada -R^{Z1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, alquinilo C₃₋₆ alifático, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,
 en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z1A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z1A} y -OCF₃,
 en donde cada -R^{Z1A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado,
 y adicionalmente en donde dos sustituyentes adyacentes pueden formar juntos -O-CH₂-O- o -O-CH₂CH₂-O-.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que -A¹ es independientemente oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo u oxadiazolilo y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

- 30
35
40
45
- F, -Cl, -Br, -I,
 - R^{Z1} -CF₃,
 - OH, -OR^{Z1}, -OCF₃,
 - SR^{Z1},
 - NH₂, -NHR^{Z1}, -NR^{Z1}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z1},
 - C(=O)R^{Z1},
 - OC(=O)R^{Z1},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z1}, -C(=O)NR^{Z1}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 - C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 - NHC(=O)R^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)R^{Z1},
 - OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z1}, -OC(=O)NR^{Z1}₂, -OC(=O)-pirrolidino,
 - OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 - NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)OR^{Z1},
 - NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z1}, -NHC(=O)NR^{Z1}₂, -NHC(=O)-pirrolidino,
 - NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,
 - NHC(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 - NO₂ y -CN;

50 en el que cada -R^{Z1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, alquinilo C₃₋₆ alifático, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,
 en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z1A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z1A} y -OCF₃,
 en donde cada -R^{Z1A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado,
 y adicionalmente en donde dos sustituyentes adyacentes pueden formar juntos -O-CH₂-O- o -O-CH₂CH₂-O-.

55 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que -A¹ es independientemente bencimidazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

- 60
65
- F, -Cl, -Br, -I,
 - R^{Z1} -CF₃,
 - OH, -OR^{Z1}, -OCF₃,
 - SR^{Z1},
 - NH₂, -NHR^{Z1}, -NR^{Z1}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z1},
 - C(=O)R^{Z1},
 - OC(=O)R^{Z1},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z1}, -C(=O)NR^{Z1}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 - C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 - NHC(=O)R^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)R^{Z1},

-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z1}, -OC(=O)NR^{Z1}₂, -OC(=O)-pirrolidino,
 -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)OR^{Z1},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z1}, -NHC(=O)NR^{Z1}₂, -NHC(=O)-pirrolidino,
 -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,
 -NHC(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NO₂ y -CN;

5 en el que cada -R^{Z1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, alquinilo C₃₋₆ alifático, cicloalquilo C₃₋₆
 10 saturado, heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,
 en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z1A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z1A} y -OCF₃,
 en donde cada -R^{Z1A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado,
 y adicionalmente en donde dos sustituyentes adyacentes pueden formar juntos -O-CH₂-O- o -O-CH₂CH₂-O-.

15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que -A¹ es independientemente imidazol-2-ilo y está
 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z1}-CF₃,
 20 -OH, -OR^{Z1}, -OCF₃,
 -SR^{Z1},
 -NH₂, -NHR^{Z1}, -NR^{Z1}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z1},
 -C(=O)R^{Z1},
 25 -OC(=O)R^{Z1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z1}, -C(=O)NR^{Z1}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)R^{Z1},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z1}, -OC(=O)NR^{Z1}₂, -OC(=O)-pirrolidino,
 30 -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Z1}, -NR^{Z1}C(=O)OR^{Z1},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z1}, -NHC(=O)NR^{Z1}₂, -NHC(=O)-pirrolidino,
 -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,
 -NHC(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 35 -NO₂ y -CN;

en el que cada -R^{Z1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, alquinilo C₃₋₆ alifático, cicloalquilo C₃₋₆
 saturado, heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,
 40 en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z1A}, -CF₃, -OH, -OR^{Z1A} y -OCF₃,
 en donde cada -R^{Z1A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado,
 y adicionalmente en donde dos sustituyentes adyacentes pueden formar juntos -O-CH₂-O- o -O-CH₂CH₂-O-.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -A es independientemente -A⁴; y -A⁴ es
 45 independientemente:

-C(=O)-NH-OH, -C(=O)-NR^{Z4}-OH, -C(=O)-NH-OR^{Z4} o -C(=O)-NR^{Z4}-OR^{Z4}, en donde:

-R^{Z4} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-
 50 heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,
 en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o
 más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z4A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Z4A}, -OCF₃,
 -SR^{Z4A},
 -NH₂, -NHR^{Z4A}, -NR^{Z4A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Z4A},
 60 -C(=O)R^{Z4A},
 -OC(=O)R^{Z4A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Z4A}, -C(=O)NR^{Z4A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Z4A}, -NR^{Z4A}C(=O)R^{Z4A},
 65 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Z4A}, -OC(=O)NR^{Z4A}₂, -OC(=O)-pirrolidino,
 -OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

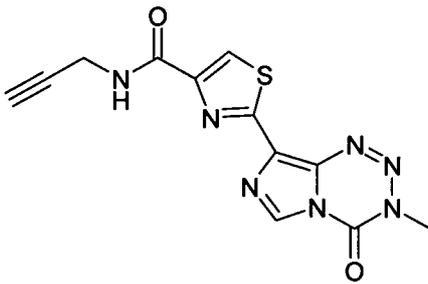
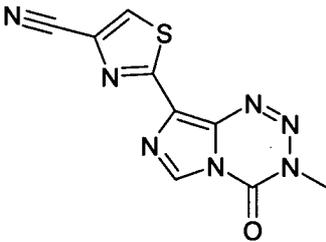
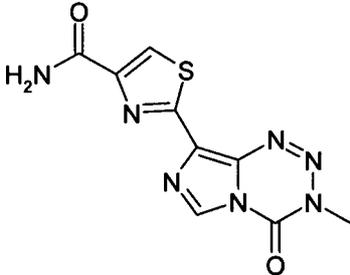
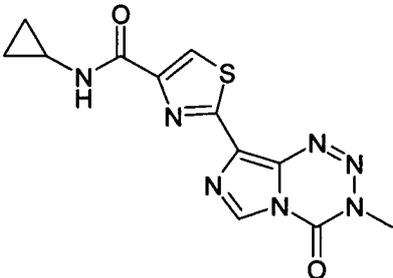
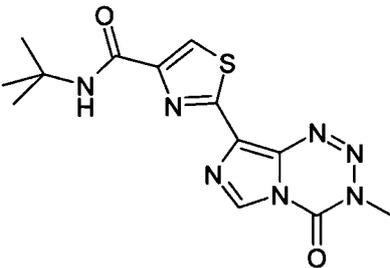
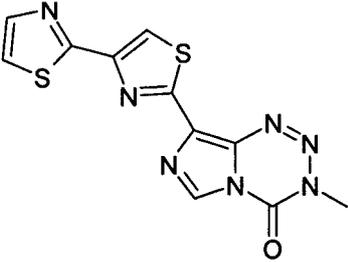
-NHC(=O)OH, NHC(=O)OR^{Z4A}, -NR^{Z4AC}(=O)OR^{Z4A},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Z4A}, -NHC(=O)NR^{Z4A2}, -NHC(=O)-pirrolidino,
 -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,
 -NHC(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NO₂ y -CN,

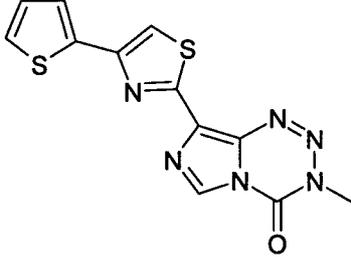
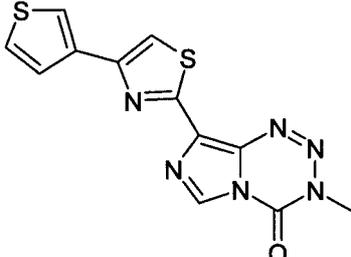
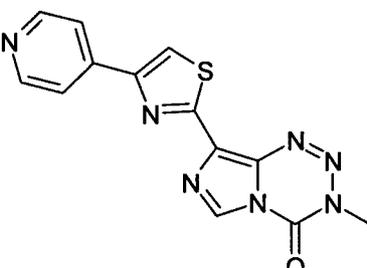
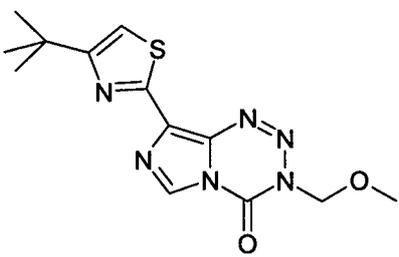
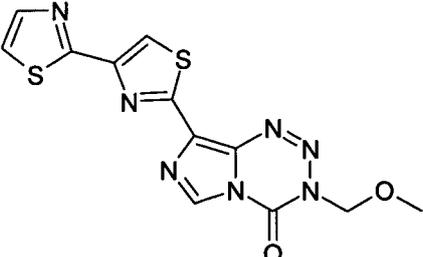
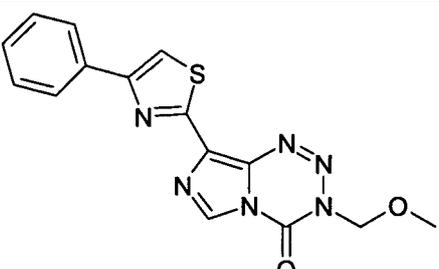
5 en donde cada -R^{Z4A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,
 10 en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Z4B}, -CF₃, -OH, -OR^{Z4B}, y -OCF₃,
 en donde cada -R^{Z4B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

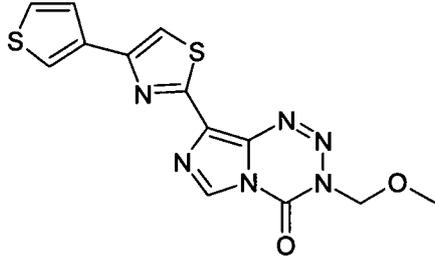
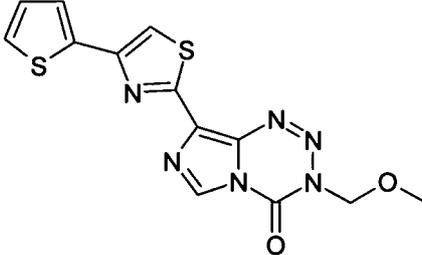
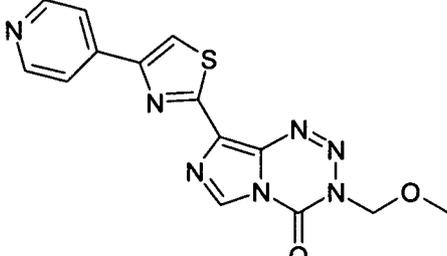
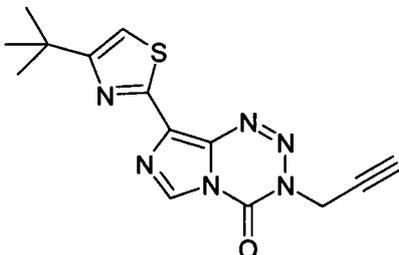
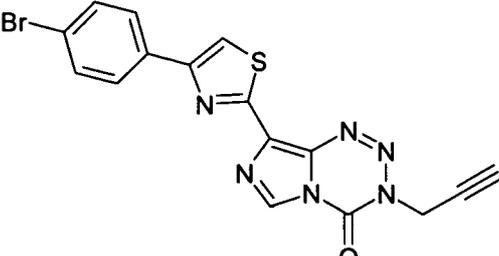
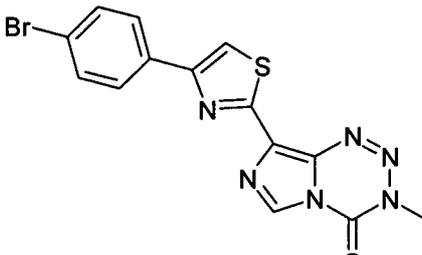
15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y las sales, los hidratos y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Compuestos WW-001 a WW-066:

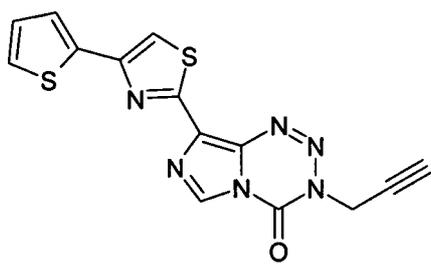
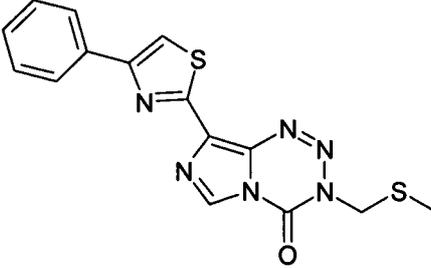
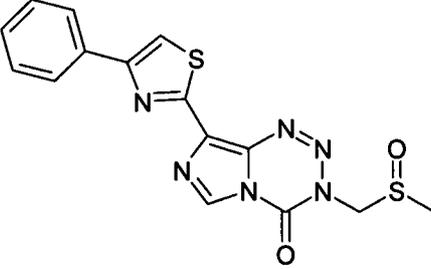
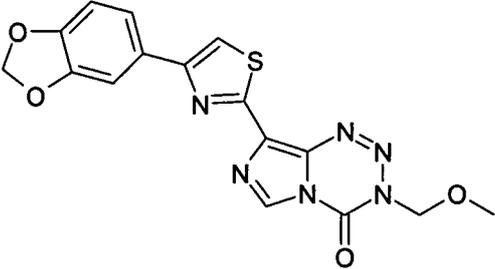
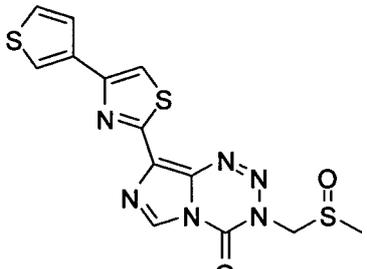
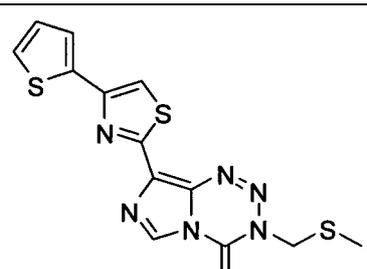
Código n.º	Estructura
WW-001	
WW-002	
WW-003	
WW-004	

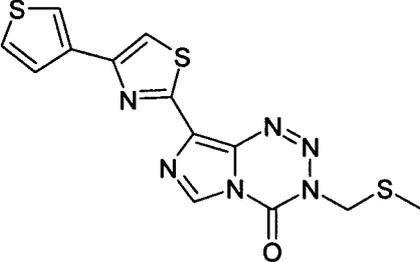
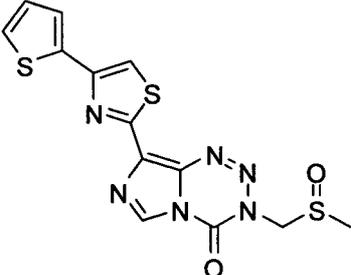
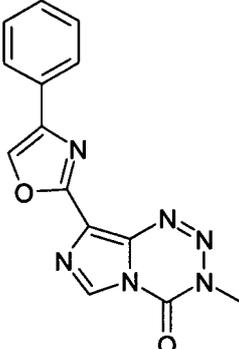
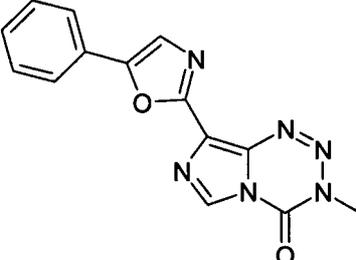
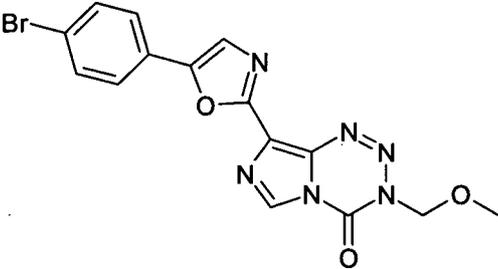
WW-005	
WW-006	
WW-007	
WW-008	
WW-009	
WW-010	

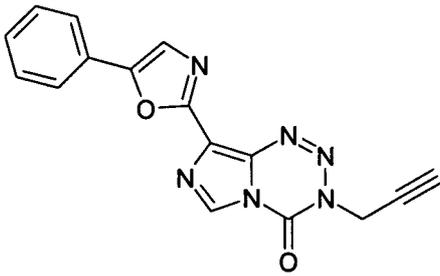
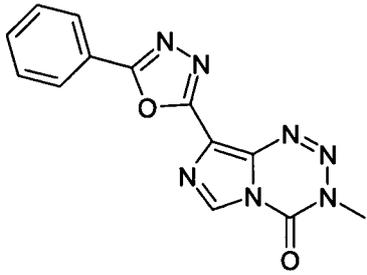
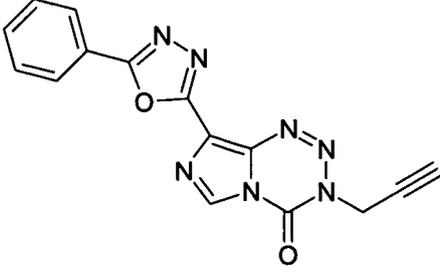
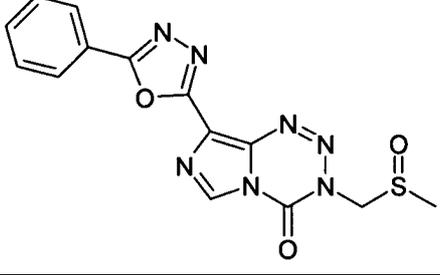
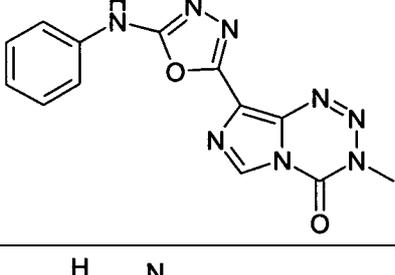
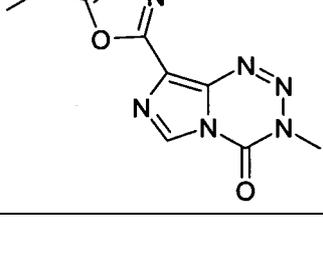
WW-011	
WW-012	
WW-013	
WW-014	
WW-015	
WW-016	

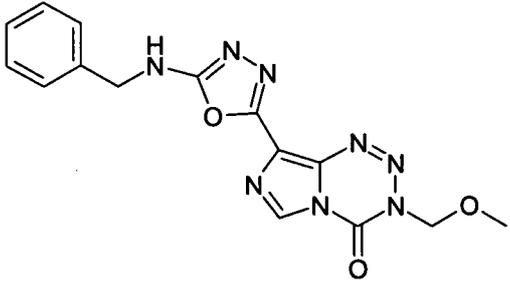
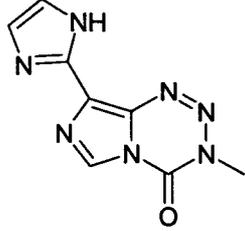
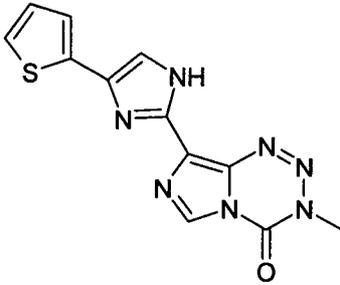
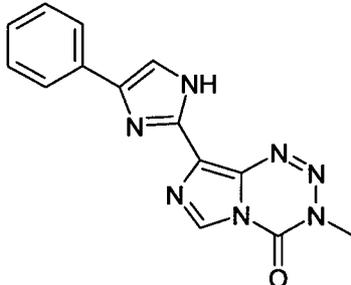
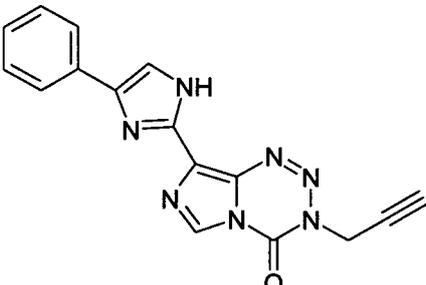
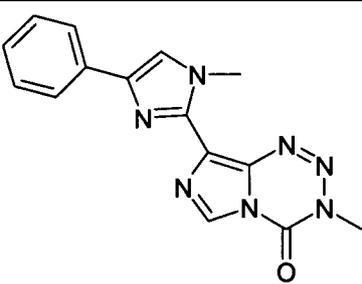
WW-017	
WW-018	
WW-019	
WW-020	
WW-021	
WW-022	

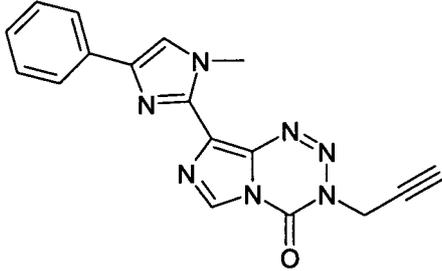
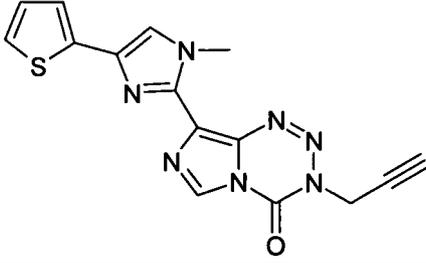
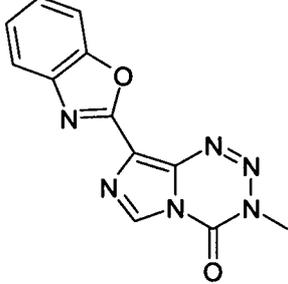
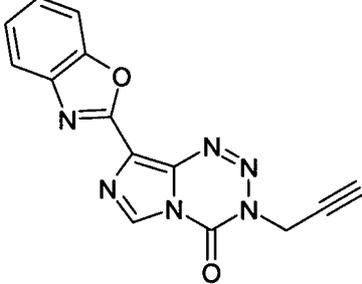
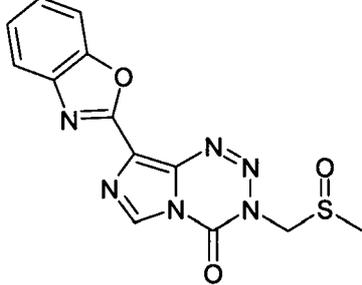
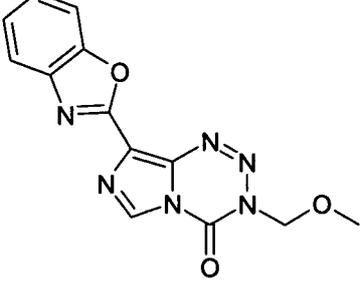
WW-023	<chem>CC#CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=CN=C(C=C3)Cl</chem>
WW-024	<chem>CC#CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=CC=CS3</chem>
WW-025	<chem>CC#CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C</chem>
WW-026	<chem>CC#CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=C4C=CC(=C4)OC3</chem>
WW-027	<chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C</chem>
WW-028	<chem>CC#CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=CN=C(S3)C4=CN=CS4</chem>

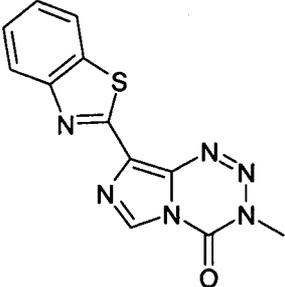
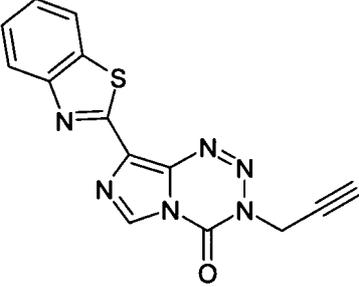
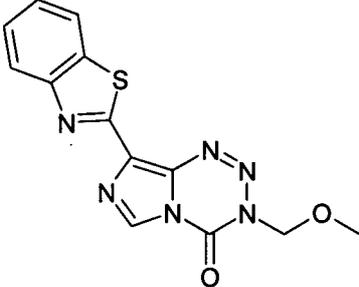
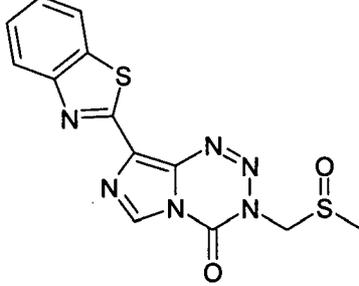
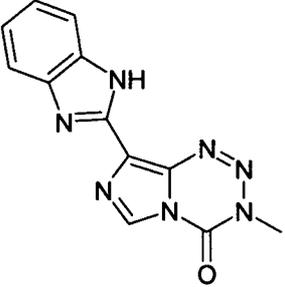
WW-029	
WW-030	
WW-031	
WW-032	
WW-033	
WW-034	

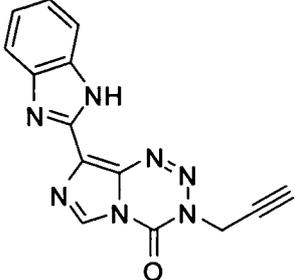
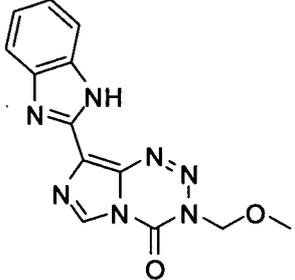
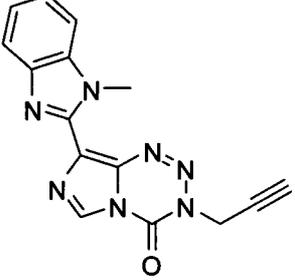
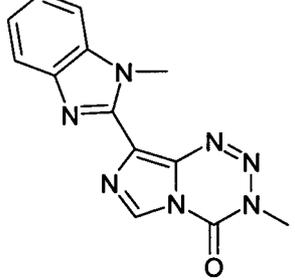
WW-035	
WW-036	
WW-037	
WW-038	
WW-039	

WW-040	
WW-041	
WW-042	
WW-043	
WW-044	
WW-045	

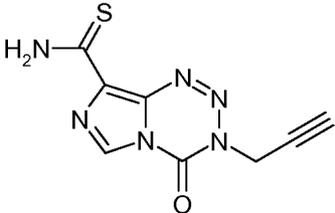
WW-046	
WW-047	
WW-048	
WW-049	
WW-050	
WW-051	

WW-052	
WW-053	
WW-054	
WW-055	
WW-056	
WW-057	

WW-058	
WW-059	
WW-060	
WW-061	
WW-062	

<p>WW-063</p>	
<p>WW-064</p>	
<p>WW-065</p>	
<p>WW-066</p>	

Compuesto TT-001:

Código n.º	Estructura
<p>TT-001</p>	

Compuesto SS-001:

Código n.º	Estructura
SS-001	

Compuestos RR-001 a RR-003:

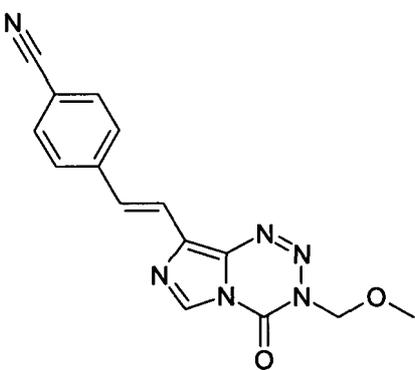
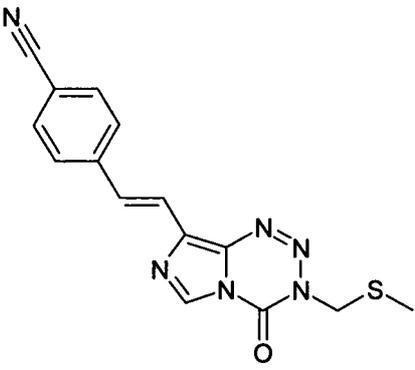
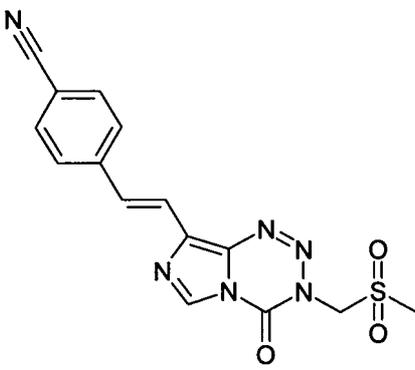
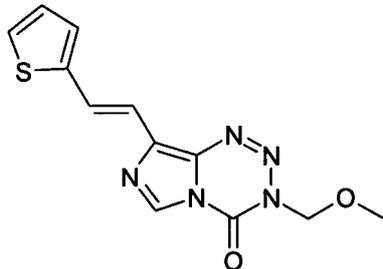
Código n.º	Estructura
RR-001	
RR-002	
RR-003	

5

Compuestos LL-001 a LL-003:

Código n.º	Estructura
LL-001	
LL-002	

Compuestos MM-001 a MM-004:

Código n.º	Estructura
MM-001	
MM-002	
MM-003	
MM-004	

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que -B es independientemente -B¹ y -B¹ es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu;
- 5 o en el que -B es independientemente -B² y -B² es independientemente -C=CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₂-CH₃, -C≡C-CH=CH₂, -C≡C-C≡CH, -CH₂-CH₂-C≡CH, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₃ o -CH(CH₃)-C≡CH;
- o en el que -B es independientemente -B³ y -B³ es independientemente: -L^{Y3}-SH, -L^{Y3}-SR^{Y3}, -L^{Y3}-S(=O)R^{Y3} o -L^{Y3}-S(=O)₂-R^{Y3},
- 10 en donde:

-L^{Y3}- es independientemente alquileo C₁₋₄ alifático saturado y

-R^{Y3} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph, en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

5

-F, -Cl, -Br, -I,

-R^{Y3A}, -CF₃,

-OH, -OR^{Y3A}, -OCF₃,

-SR^{Y3A},

10

-NH₂, -NHR^{Y3A}, -NR^{Y3A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y3A},

-C(=O)R^{Y3A},

-OC(=O)R^{Y3A},

15

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y3A}, -C(=O)NR^{Y3A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,

-C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-NHC(=O)R^{Y3A}, -NR^{Y3AC}(=O)R^{Y3A},

-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Y3A}, -OC(=O)NR^{Y3A2}, -OC(=O)-pirrolidino,

-OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Y3A}, -NR^{Y3AC}(=O)OR^{Y3A},

20

-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Y3A}, -NHC(=O)NR^{Y3A2}, -NHC(=O)-pirrolidino,

-NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,

-NHC(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-NO₂ y -CN,

25

en donde cada -R^{Y3A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph, en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y3B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y3B} y -OCF₃, en donde cada -R^{Y3B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

30

o en donde -B es independientemente -B⁴ y -B⁴ es independientemente:

-L^{Y4}-OH o -L^{Y4}-OR^{Y4},

en donde:

35

-L^{Y4} es independientemente alquilenos C₁₋₄ alifático saturado, y

-R^{Y4} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

40

-F, -Cl, -Br, -I,

-R^{Y4A}, -CF₃,

-OH, -OR^{Y4A}, -OCF₃.

45

-SR^{Y4A},

-NH₂, -NHR^{Y4A}, -NR^{Y4A2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y4A},

-C(=O)R^{Y4A},

-OC(=O)R^{Y4A},

50

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y4A}, -C(=O)NR^{Y4A2}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,

-C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

-NHC(=O)R^{Y4A}, -NR^{Y4AC}(=O)R^{Y4A},

-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{Y4A}, -OC(=O)NR^{Y4A2}, -OC(=O)-pirrolidino,

-OC(=O)-piperidino, -OC(=O)-morfolino, -OC(=O)-piperizino, (*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino,

55

-NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Y4A}, -NR^{Y4AC}(=O)OR^{Y4A},

-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Y4A}, -NHC(=O)NR^{Y4A2}, -NHC(=O)-pirrolidino,

-NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,

-NHC(=O)-(*N*-alquil C₁₋₄)-piperizino

-NO₂ y -CN,

60

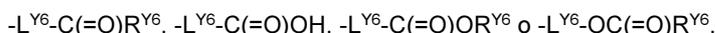
en el que cada -R^{Y4A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y4B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y4B} y -OCF₃,

65

en donde cada -R^{Y4B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

o en donde -B es independientemente -B⁵ y -B⁵ es como se ha definido anteriormente;
o en donde -B es independientemente -B⁶ y -B⁶ es independientemente:

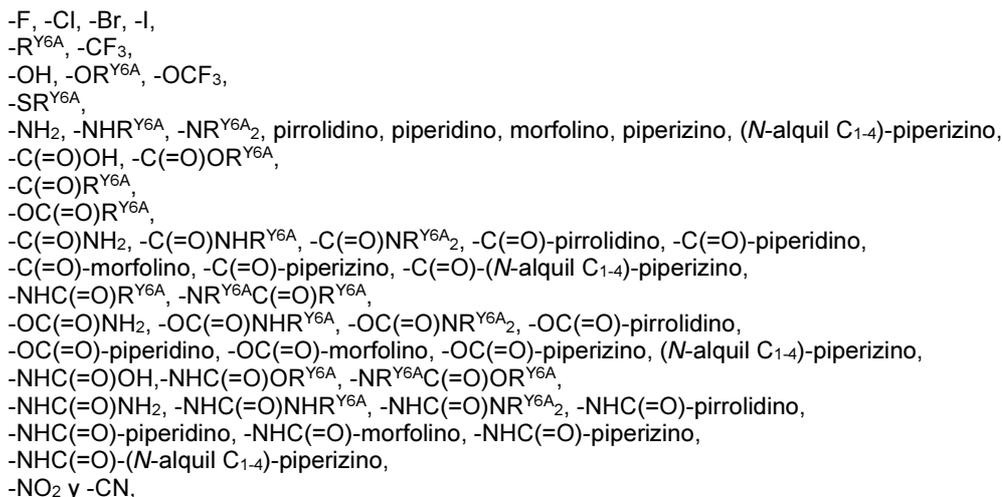


5

en donde:

-L^{Y6}- es independientemente alquileo C₁₋₄ alifático saturado, y
-R^{Y6} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,
en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

10



15

20

25

30

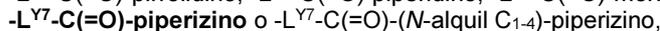
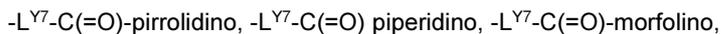
en donde cada -R^{Y6A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,

35

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y6B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y6B} y -OCF₃,
en donde cada R^{Y6B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

o en donde -B es independientemente -B⁷ y -B⁷ es independientemente:

40



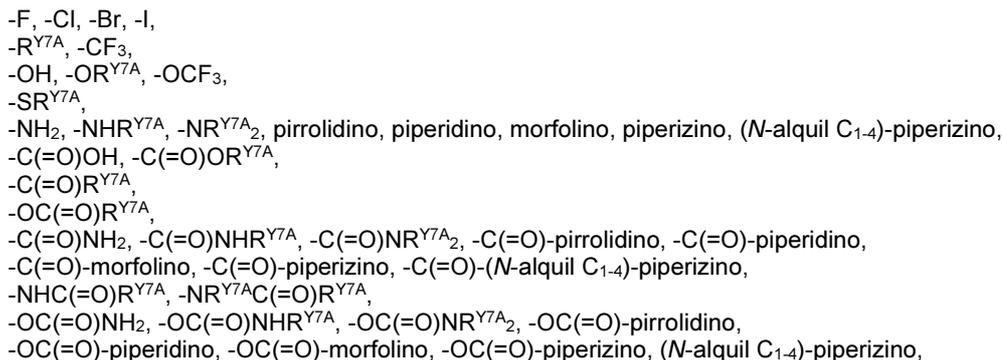
45

en donde:

-L^{Y7}- es independientemente alquileo C₁₋₄ alifático saturado y
-R^{Y7} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,

50

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:



55

60

65

-NHC(=O)OH, -NHC(=O)OR^{Y7A}, -NR^{Y7A}C(=O)OR^{Y7A},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{Y7A}, -NHC(=O)NR^{Y7A}₂, -NHC(=O)-pirrolidino,
 -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino, -NHC(=O)-piperizino,
 -NHC(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NO₂ y -CN,

en donde cada -R^{Y7A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y7B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y7B} y -OCF₃,

en donde cada -R^{Y7B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

o en donde -B es independientemente -B⁸ y -B⁸ es como se ha definido anteriormente;

o en donde -B es independientemente -B⁹ y -B⁹ se selecciona independientemente entre: -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂I, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃ y -CH₂CH₂CF₃;

o en donde -B es independientemente -B¹⁰ y -B¹⁰ es independientemente -L^{Y10}-NO₂, en donde -L^{Y10}- es independientemente alquilenilo C₁₋₄ alifático saturado;

o en donde -B es independientemente -B¹¹ y -B¹¹ es independientemente -L^{Y11}-CN, en donde -L^{Y11}- es independientemente alquilenilo C₁₋₄ alifático saturado;

o en donde -B es independientemente -B¹² y -B¹² es independientemente:

-L^{Y12}-P(=O)(OH)₂, -L^{Y12}-P(=O)(OH)(OR^{Y12}) o -L^{Y12}-P(=O)(OR^{Y12})₂, en donde:

-L^{Y12}- es independientemente alquilenilo C₁₋₄ alifático saturado y

cada -R^{Y12} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y12A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y12A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y12A}, -NR^{Y12A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y12A},
 -C(=O)R^{Y12A},
 -OC(=O)R^{Y12A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y12A}, -C(=O)NR^{Y12A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino, -NHC(=O)R^{Y12A},
 -NR^{Y12A}C(=O)R^{Y12A} y
 -CN;

en donde cada -R^{Y12A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y12B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y12B} y -OCF₃,

en donde cada -R^{Y12B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

o en donde -B es independientemente -B¹³ y -B¹³ es independientemente:

-L^{Y13}-NH-C(=O)OH, -L^{Y13}-NH-C(=O)-R^{Y13}, -L^{Y13}-NR^{Y13}-C(=O)OH o -L^{Y13}-NR^{Y13}-C(=O)-R^{Y13},

en donde:

-L^{Y13}- es independientemente alquilenilo C₁₋₄ alifático saturado y

cada -R^{Y13} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, fluorenilo, -CH₂-fluorenilo, -Ph o -CH₂-Ph,

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆, fluorenilo y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y13A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y13A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y13A}, -NR^{Y13A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y13A},
 -C(=O)R^{Y13A},

-OC(=O)R^{Y13A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y13A}, -C(=O)NR^{Y13A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y13A}, -NR^{Y13A}C(=O)R^{Y13A} y
 -CN;

5

en donde cada -R^{Y13A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,

10

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y13B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y13B} y -OCF₃, en donde cada -R^{Y13B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

o en donde -B es independientemente -B¹⁴ y -B¹⁴ es independientemente:

15

-L^{Y14}-CH(=N-O-H), -L^{Y14}-CH(=N-O-R^{Y14}), -L^{Y14}-CR^{Y14}(=N-O-H) o

-L^{Y14}-CR^{Y14}(=N-O-R^{Y14}),

en donde:

20

-L^{Y14}- es independientemente alquileo C₁₋₄ alifático saturado y cada -R^{Y14} es independientemente C₁₋₄ alquilo alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, heteroarilo C₅₋₆, -CH₂-heteroarilo C₅₋₆, -Ph o -CH₂-Ph,

25

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Y14A}, -CF₃,
 -OH, -OR^{Y14A}, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{Y14A}, -NR^{Y14A}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, (N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y14A},
 -C(=O)R^{Y14A},
 -OC(=O)R^{Y14A},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y14A}, -C(=O)NR^{Y14A}₂, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino,
 -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-(N-alquil C₁₋₄)-piperizino,
 -NHC(=O)R^{Y14A}, -NR^{Y14A}C(=O)R^{Y14A} y
 -CN;

30

35

en donde cada -R^{Y14A} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, -Ph o -CH₂-Ph,

40

en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆ y -Ph está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{Y14B}, -CF₃, -OH, -OR^{Y14B} y -OCF₃, en donde cada -R^{Y14B} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

45

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B es -B³ y -B³ es independientemente -CH₂-S-Me, -CH₂-S(=O)-Me o -CH₂-S(=O)₂-Me.

50

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

55

11. Un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

60

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o de un animal mediante terapia.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un método de tratamiento de una afección proliferativa, tal como cáncer, en particular cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de esófago, carcinoma escamoso de cabeza y cuello o glioma.

65

14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección proliferativa tal como cáncer, en particular cáncer de tumor sólido, cáncer hemolinfático, cáncer hemático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de esófago, carcinoma escamoso de cabeza o cuello o glioma.

15. Un método de inhibición *in vitro* de la proliferación celular, de la inhibición de la progresión del ciclo celular, de la promoción de la apoptosis o de una combinación de uno o más de estos, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.