

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 958**

51 Int. Cl.:

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2012 PCT/US2012/062344**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13063549**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2012 E 12843949 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2770997**

54 Título: **Análogos de 2-(4-heterocicliibencil)isoindolin-1-ona sustituidos como moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico de acetilcolina M1**

30 Prioridad:

28.10.2011 US 201161553121 P

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

10.03.2017

73 Titular/es:

**VANDERBILT UNIVERSITY (100.0%)
305 Kirkland Hall, 2201 West End Avenue
Nashville, TN 37240, US**

72 Inventor/es:

**LINDSLEY, CRAIG, W.;
CONN, P., JEFFREY;
WOOD, MICHAEL, R.;
HOPKINS, COREY, R.;
MELANCON, BRUCE, J.;
POSLUSNEY, MICHAEL, S. y
ENGERS, DARREN, W.**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 604 958 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

Análogos de 2-(4-heterociclibencil)isoindolin-1-ona sustituidos como moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico de acetilcolina M1

5

Antecedentes

[0001] La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a los ancianos, que tiene como resultado un deterioro progresivo de la memoria, de las habilidades lingüísticas y déficits de comportamiento graves. Las características de la enfermedad incluyen la degeneración de neuronas colinérgicas de la corteza cerebral, el hipocampo, el prosencéfalo basal y otras regiones del cerebro importantes para la memoria y la cognición. Otras características de la AD incluyen ovillos neurofibrilares compuestos de tau hiperfosforilada y la acumulación de péptido amiloide β ($A\beta$). El $A\beta$ es un péptido de 39-43 aminoácidos producido en el cerebro mediante el procesamiento proteolítico de la proteína precursora de β -amiloide (APP) por la enzima escisora de β -amiloide (BACE) y la gamma secretasa que da lugar a la acumulación de $A\beta$ en el cerebro, siendo $A\beta$ 1-40 y 1-42 las principales especies de $A\beta$ formadoras de agregados.

[0002] La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico debilitante caracterizado por una combinación de síntomas negativos (afecto desdibujado, aislamiento, anhedonia) y positivos (paranoia, alucinaciones, delirios) así como déficits cognitivos marcados. Aunque la esquizofrenia sigue siendo un trastorno idiopático, parece estar producida por una interacción compleja de factores biológicos, ambientales y genéticos. Hace más de 40 años se descubrió que la fenilciclidina (PCP) induce un estado psicótico en seres humanos que es muy similar al observado en pacientes esquizofrénicos. El hallazgo de que el principal modo de acción de la PCP es el de un antagonista no competitivo del receptor de glutamato ionotrópico de subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) propició una serie de estudios que han dado lugar al desarrollo del modelo de esquizofrenia de hipofunción del receptor NMDA. Aparte de la esquizofrenia, la disfunción de las rutas glutamatérgicas se ha relacionado con una serie de patologías en el sistema nervioso central (SNC) incluyendo déficits cognitivos, demencias, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y trastorno bipolar.

[0003] La función del receptor NMDA puede modularse mediante la activación de receptores acoplados a proteína G (GPCR) que se sabe que interactúan física y/o funcionalmente con el receptor NMDA. La hipótesis de la hipofunción del receptor NMDA es una propuesta para explicar la causa subyacente de la esquizofrenia. De acuerdo con esta hipótesis, cualquier agente que pueda potenciar las corrientes de receptor NMDA, ya sea directamente mediante la acción en sitios moduladores en el receptor NMDA (por ejemplo, el sitio de unión coagonista de lisina) o indirectamente mediante la activación de GPCR que se sabe que potencian la función del receptor NMDA (por ejemplo, el mAChR M_1), tiene el potencial de aliviar los síntomas de la esquizofrenia. En estudios tanto preclínicos como clínicos, la Xanomelina, un agonista ortostérico con preferencia por M_1/M_4 ha resultado ser efectiva con respecto a los síntomas positivos, negativos y cognitivos, lo que indica que la activación de M_1 es un enfoque razonable para el tratamiento de la esquizofrenia. Más recientemente, el agonista alostérico selectivo de M_1 , TBPB demostró eficacia en múltiples modelos preclínicos de esquizofrenia.

[0004] Los moduladores alostéricos positivos son compuestos que se unen a una diana, tal como un receptor, y pueden potenciar la afinidad o eficacia de un agonista ortostérico. Por ejemplo, un modulador alostérico positivo muscarínico M_1 podría unirse preferencialmente al receptor muscarínico M_1 lo que podría dar como resultado una mayor afinidad en ese receptor por la acetilcolina (ACh), el agonista endógeno para el receptor muscarínico M_1 , o un aumento en la eficacia inducida por ACh. En algunos sistemas, el compuesto puede también tener una actividad intrínseca para activar al receptor en ausencia de ligando ortostérico. Como otro ejemplo, un modulador alostérico positivo dual de M_1/M_4 podría inducir un efecto de potenciación en ambos receptores muscarínicos, M_1 y M_4 , pero no necesariamente en la misma medida en ambos receptores. La modulación alostérica positiva (potenciación), por lo tanto, puede ser un mecanismo atractivo para potenciar la activación fisiológica adecuada del receptor.

[0005] La neurotransmisión colinérgica implica la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) o de los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChRs) mediante la unión del agonista ortostérico endógeno, acetilcolina (ACh). En los Estados Unidos se han aprobado inhibidores de la acetilcolinesterasa, que inhiben la hidrólisis de la ACh, para su uso en el tratamiento paliativo, pero no modificador de la enfermedad, de los déficits cognitivos en pacientes de AD. Podría conseguirse una estrategia alternativa para aumentar farmacológicamente los efectos de la ACh consiguiendo mediante el uso de moduladores alostéricos positivos, bien solos o posiblemente en combinación con otros agonistas de mAChR. Los mAChR están ampliamente expresados por todo el organismo. Los mAChR son miembros de la familia A de GPCR e incluyen cinco subtipos, denominados M_1 - M_5 . M_1 , M_3 y M_5 se acoplan principalmente a G_q y activan la fosfolipasa C, mientras que M_2 y M_4 se acoplan principalmente a $G_{i/o}$ y los sistemas efectores asociados. Estos cinco subtipos distintos de mAChR se han identificado en el sistema nervioso central de mamíferos, donde son prevalentes y se expresan de manera diferencial. Los mAChRs M_1 - M_5 desempeñan diversos papeles en las funciones cognitivas, sensoriales, motoras y autónomas. La activación de diversos receptores muscarínicos, particularmente del subtipo M_1 , se ha propuesto como mecanismo para potenciar la cognición en trastornos tales como la AD. Por lo tanto, sin desear quedar ligados

a teoría alguna, se cree que los moduladores alostéricos positivos selectivos de los subtipos de mAChR que regulan procesos implicados en la función cognitiva podrían demostrar ser superiores a los inhibidores de AChE para el tratamiento de la AD y trastornos relacionados, ya que se ha postulado que estos compuestos podrían mostrar una selectividad mejorada por mAChR específicos.

5

[0006] Las pruebas sugieren que los efectos adversos más destacados de los inhibidores de AChE y otros agentes colinérgicos están mediados por la inactivación de los mAChR M₂ y M₃ e incluyen bradicardia, malestar GI, exceso de salivación, y sudoración. Por el contrario, M₁ se ha visto como el subtipo con más probabilidades de mediar los efectos en la cognición, los mecanismos de atención, y el procesamiento sensorial. Debido a esto, se han dedicado grandes esfuerzos para desarrollar agonistas y moduladores alostéricos positivos selectivos de M₁ para el tratamiento de la AD. Desafortunadamente, estos esfuerzos han fracasado en su mayoría debido a la incapacidad para desarrollar compuestos que sean altamente selectivos para el mAChR M₁. Debido a esto, los agonistas de mAChR que se han probado en estudios clínicos inducen los mismos efectos adversos de los inhibidores de AChE mediante la activación de mAChR periféricos. Para entender completamente los papeles de los subtipos individuales de mAChR y para explorar adicionalmente la utilidad de los receptores de mACh en la AD y otros trastornos, puede ser importante desarrollar compuestos que sean moduladores alostéricos positivos altamente selectivos de M₁ y de otros subtipos individuales de mAChR.

[0007] Los intentos anteriores para desarrollar activadores que sean altamente selectivos para subtipos individuales de mAChR han fracasado debido a la elevada conservación del sitio de unión ortostérico de ACh. Para evitar los problemas asociados con el uso como diana del sitio ortostérico de ACh altamente conservado, una serie de grupos han cambiado el foco de atención hacia el desarrollo de compuestos que actúen en sitios alostéricos en los mAChR que se eliminan del sitio ortostérico y que están menos altamente conservados. Esta estrategia está demostrando ser exitosa en el desarrollo de ligandos selectivos para múltiples subtipos de GPCR. En el caso de los mAChR, uno de los principales objetivos ha sido desarrollar ligandos alostéricos que aumenten de manera selectiva la actividad de M₁ u otros subtipos de mAChR. Los activadores alostéricos pueden incluir agonistas alostéricos, que actúan en un sitio eliminado del sitio ortostérico para activar de manera directa al receptor en ausencia de ACh así como moduladores alostéricos positivos (PAM), que no activan directamente al receptor, sino que potencian la activación del receptor por medio del agonista ortostérico endógeno, ACh. Asimismo, es posible que una sola molécula tenga actividad tanto de potenciador alostérico como de agonista alostérico.

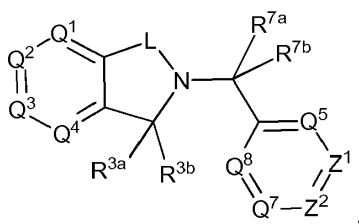
[0008] Los ensayos de fase III han demostrado que los activadores ortostéricos de mAChR pueden ser eficaces para mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes de AD. Además, los datos indican que los activadores de M₁ reducen los trastornos del comportamiento, incluyendo los delirios, alucinaciones, accesos, y otros síntomas en pacientes que padecen enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los efectos secundarios limitantes de la dosis que pueden deberse a la falta de selectividad por mAChR M₁ propiciaron los lanzamientos fallidos de los anteriores agonistas de M₁. En algunos casos, las pruebas sugieren que la activación de mAChR tiene también el potencial de ser modificadora de la enfermedad en tanto que estos agentes pueden reducir al A β en pacientes de AD. Interesantemente, se observó que el agonista alostérico selectivo de M₁, TBPB, muestra efectos en el procesamiento de APP hacia la ruta no amiloidogénica y reduce la producción de A β 1-40 y 1-42 *in vitro*. Estos datos sugieren que la activación selectiva de M₁ puede proporcionar una nueva estrategia para el tratamiento tanto sintomático como modificador de la enfermedad de Alzheimer.

[0009] A pesar de los avances en las investigaciones del receptor muscarínico (mAChR), sigue habiendo escasez de compuestos que sean moduladores alostéricos positivos potentes, eficaces y selectivos del mAChR M₁ que también sean eficaces en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la actividad colinérgica, u otras enfermedades neurológicas en las que pueda estar implicado el receptor muscarínico M₁. La presente invención aborda estas necesidades y otras.

50 Explicación de la invención

[0010] De acuerdo con el(los) propósito(s) de la invención, como se incorpora y describe ampliamente en la presente memoria, la invención, en un aspecto, se refiere a análogos de 2-(4-heterociclibencil)isoindolin-1-ona sustituidos útiles como moduladores alostéricos positivos (es decir, potenciadores) del receptor muscarínico de acetilcolina M₁ (mAChR M₁), a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina utilizando a los mismos.

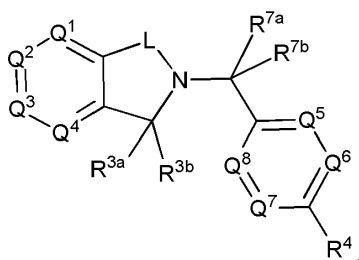
[0011] Se desvelan compuestos representados por una fórmula:



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde cada uno de Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre Q^6 o CR^4 , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente Q^6 o simultáneamente CR^4 ; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}$, R^{8b} , $-O-$, $-NR^9-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y donde Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

[0012] Se desvelan compuestos representados por una fórmula:



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y

40

45

dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹ y Ar²; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furopiridinilo, indazolilo, oxoindolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, pirrolopiridinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y tetrahydroquinolinilo; y donde Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0013] También se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos divulgados, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0014] También se desvelan métodos para el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprenden la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto divulgado o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0015] También se desvelan métodos para potenciar la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprenden la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto divulgado o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0016] También se divulgan métodos para potenciar la cognición en un mamífero que comprenden la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto divulgado o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0017] También se desvelan métodos para potenciar la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en al menos una célula, que comprende la etapa de poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de al menos un compuesto divulgado o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0018] También se desvelan kits que comprenden al menos un compuesto divulgado, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de:

(a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad de mAChR M₁; (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad de mAChR M₁; (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la actividad colinérgica; (d) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la actividad colinérgica; (e) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la actividad del receptor mAChR M₁; o (f) instrucciones para administrar el compuesto junto con terapia cognitiva o conductual.

[0019] También se divulgan métodos para la preparación de un medicamento para potenciar el mAChR M₁ en un mamífero, que comprenden combinar al menos un compuesto divulgado o al menos un producto divulgado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

[0020] La presente invención puede entenderse más fácilmente en referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y los ejemplos incluidos en ella.

[0021] Antes de que se desvelen y describan los compuestos, composiciones, artículos, sistemas, dispositivos y/o métodos de la presente invención, debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario, no se limitan a métodos sintéticos específicos, o a reactivos particulares, a menos que se indique lo contrario, y por lo tanto, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria solo tiene el fin de describir aspectos particulares. Aunque pueden usarse cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en la presente memoria en la práctica o prueba de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales ejemplares.

A. DEFINICIONES

[0022] Como se usa en la presente memoria, la nomenclatura para los compuestos, incluyendo compuestos orgánicos, puede darse usando nombres comunes, o las recomendaciones de nomenclatura de la IUPAC, la IUBMB o CAS. Cuando están presentes una o más características estereoquímicas, pueden emplearse las reglas para

estereoquímica de Cahn-Ingold-Prelog para designar la prioridad estereoquímica, la especificación *E/Z*, y similares. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la estructura de un compuesto con un nombre dado, por reducción sistémica de la estructura del compuesto usando convenciones de nombrado, o mediante un software disponible en el mercado, tal como CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, EE.UU.).

5

[0023] Como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un grupo funcional", "un alquilo" o "un resto" incluye mezclas de dos o más de dichos grupos funcionales, alquilos, o restos, y similares.

10

[0024] Los intervalos pueden expresarse en la presente memoria como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, un aspecto adicional incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma análoga, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma un aspecto adicional. También se entenderá que los extremos de cada uno de los intervalos son significativos en relación con el otro extremo, e independientemente del otro extremo. También se entiende que en la presente memoria se desvelan varios valores, y que cada valor también se describe en la presente memoria como "aproximadamente" ese valor particular además del valor en sí mismo. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces también se describe "aproximadamente 10". También se entiende que se describe cada unidad comprendida entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, entonces también se describen 11, 12, 13, y 14.

15

20

[0025] Las referencias en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones finales a partes en peso de un elemento o componente particular en una composición, representan la relación en peso entre el elemento o componente y cualquier otro elemento, componente o artículo de la composición para el que se expresa una parte en peso. Por lo tanto, en un compuesto que contiene 2 partes en peso del componente X y 5 partes en peso del componente Y, X e Y están presentes en una proporción en peso de 2:5, y se representan en dicha proporción independientemente de si en el compuesto están contenidos componentes adicionales.

25

30

[0026] Un porcentaje en peso (% en peso) de un componente, a menos que se indique específicamente lo contrario, está basado en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

35

[0027] Como se usan en la presente memoria, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el siguiente evento o circunstancia descrita puede suceder o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia sucede y casos en los que no.

[0028] Como se usa en la presente memoria, el término "sitio alostérico" se refiere a un sitio de unión a ligando que es topográficamente distinto del sitio de unión ortostérico.

40

[0029] Como se usa en la presente memoria, el término "modulador" se refiere a un resto molecular (por ejemplo, pero sin limitación, un ligando y un compuesto divulgado) que modula la actividad de la proteína receptora diana.

[0030] Como se usa en la presente memoria, el término "ligando" se refiere a una entidad molecular natural o sintética que es capaz de asociarse o unirse a un receptor para formar un complejo y mediar, evitar o modificar un efecto biológico. Por lo tanto, el término "ligando" incluye moduladores alostéricos, inhibidores, activadores, agonistas, antagonistas, sustratos naturales y análogos de sustratos naturales.

45

[0031] Como se usa en la presente memoria, los términos "ligando natural" y "ligando endógeno" se usan indistintamente, y se refieren a un ligando que se encuentra de forma natural, se encuentra en la naturaleza, que se une a un receptor.

50

[0032] Como se usa en la presente memoria, la expresión "sitio ortostérico" se refiere al sitio de unión principal en un receptor que es reconocido por el ligando endógeno o agonista para ese receptor. Por ejemplo, el sitio ortostérico en el receptor mAChR M₁ es el sitio al que se une la acetilcolina.

55

[0033] Como se usa en la presente memoria, el término "modulador alostérico positivo del receptor mAChR M₁" se refiere cualquier compuesto o agente administrado de manera exógena que aumente directa o indirectamente la actividad del receptor mAChR M₁ en presencia o en ausencia de acetilcolina, u otro agonista, en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un ser humano. En un aspecto, un modulador alostérico positivo del receptor mAChR M₁ aumenta la actividad del receptor mAChR M₁ en una célula en presencia de acetilcolina extracelular. La célula puede ser una célula de ovario de hámster chino (CHO-K1) transfectada con mAChR M₁ humano. La célula puede ser una célula de ovario de hámster chino (CHO-K1) transfectada con receptor mAChR M₁ de rata. La célula puede ser una célula de ovario de hámster chino (CHO-K1) transfectada con un mAChR M₁ de mamífero. La expresión "modulador alostérico positivo del receptor mAChR M₁" incluye un compuesto que es un "potenciador

60

alostérico del receptor mAChR M₁" o un "agonista alostérico del receptor mAChR M₁", así como un compuesto que tiene una actividad mixta que comprende la farmacología tanto de un "potenciador alostérico del receptor mAChR M₁" como de un "agonista alostérico del receptor mAChR M₁". La expresión "modulador alostérico positivo del receptor mAChR M₁" también incluye un compuesto que es un "potenciador alostérico del receptor mAChR M₁".

5

[0034] Como se usa en la presente memoria, la expresión "potenciador alostérico del receptor mAChR M₁" se refiere a cualquier compuesto o agente administrado de manera exógena que aumente directa o indirectamente la respuesta producida por el ligando endógeno (tal como acetilcolina) cuando el ligando endógeno se une al sitio ortostérico del receptor mAChR M₁ en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un ser humano. El potenciador alostérico del receptor mAChR M₁ se une a un sitio distinto al sitio ortostérico, es decir, un sitio alostérico, y aumenta positivamente la respuesta del receptor a un agonista o al ligando endógeno. En un aspecto, un potenciador alostérico no induce la desensibilización del receptor, la actividad de un compuesto tal como un potenciador alostérico del receptor mAChR M₁ proporciona ventajas frente al uso de un agonista ortostérico puro del receptor mAChR M₁. Dichas ventajas incluyen, por ejemplo, un mayor margen de seguridad, mayor tolerabilidad, un menor potencial de abuso, y una toxicidad reducida.

[0035] Como se usa en la presente memoria, la expresión "potenciador alostérico del receptor mAChR M₁" se refiere a cualquier compuesto o agente administrado de manera exógena que aumente directa o indirectamente la respuesta producida por el ligando endógeno (tal como acetilcolina) en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un ser humano. En un aspecto, el potenciador alostérico aumenta la afinidad del ligando o agonista natural por el sitio ortostérico. En otro aspecto, un potenciador alostérico aumenta la eficacia agonista. El potenciador alostérico del receptor mAChR M₁ se une a un sitio distinto al sitio ortostérico, es decir, un sitio alostérico, y aumenta positivamente la respuesta del receptor a un agonista o al ligando endógeno. Un potenciador alostérico no tiene efecto en el receptor por sí mismo y requiere de la presencia de un agonista o del ligando natural para producir efecto en el receptor.

[0036] Como se usa en la presente memoria, la expresión "agonista alostérico del receptor mAChR M₁" se refiere a cualquier compuesto o agente administrado de manera exógena que active directamente la actividad del receptor mAChR M₁ en ausencia del ligando endógeno (tal como acetilcolina) en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un ser humano. El agonista alostérico del receptor mAChR M₁ se une a un sitio que es distinto al sitio ortostérico de acetilcolina del receptor mAChR M₁ y activa la unión de un agonista o del ligando natural para el sitio ortostérico del receptor mAChR M₁. Debido a que no requiere de la presencia del ligando endógeno, la actividad de un compuesto tal como un agonista alostérico del receptor mAChR M₁ proporciona ventajas frente al uso de un potenciador alostérico puro del receptor mAChR M₁, tal como un inicio de la acción más rápido.

[0037] Como se usa en la presente memoria, la expresión "ligando alostérico neutral del receptor mAChR M₁" se refiere a cualquier compuesto o agente administrado de manera exógena que se une a un sitio alostérico sin afectar a la unión o función de los agonistas o del ligando natural en el sitio ortostérico en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un ser humano. Sin embargo, un ligando alostérico neutral puede bloquear la acción de otros moduladores alostéricos que actúan a través del mismo sitio.

[0038] Como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un pájaro, un reptil, o un anfibio. Por lo tanto, el sujeto de los métodos divulgados en la presente memoria puede ser un ser humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no indica una edad o sexo particular. Por lo tanto, se pretenden incluir sujetos adultos y recién nacidos, así como fetos, ya sean del sexo masculino o femenino. En un aspecto, el sujeto es un mamífero. Un paciente se refiere a un sujeto afectado por una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye seres humanos y animales. En algunos aspectos de los métodos divulgados, se ha diagnosticado que el sujeto necesita tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos asociados con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, se ha diagnosticado que el sujeto necesita modulación alostérica positiva de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, se ha diagnosticado que el sujeto necesita agonismo parcial de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, se ha diagnosticado al sujeto un trastorno neurológico y/o psiquiátrico, por ejemplo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, un trastorno cognitivo, o dolor neuropático antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, en el sujeto se ha identificado un trastorno tratable mediante la activación del receptor mAChR M₁ y/o la necesidad de activación/agonismo de la actividad de mAChR M₁ antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, en el sujeto se ha identificado ansiedad o un trastorno relacionado antes de la etapa de administración. En un aspecto, puede tratarse profilácticamente a un sujeto con un compuesto o composición divulgada en la presente memoria, como se ha analizado en otra parte de la presente memoria.

[0039] Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" se refiere a la gestión médica de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar, o prevenir una enfermedad, afección patológica, o trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, es decir, el tratamiento destinado específicamente a la mejora de una

enfermedad, afección patológica, o trastorno particular, y también incluye el tratamiento causal, es decir, el tratamiento destinado a la eliminación de la causa asociada a la enfermedad, afección patológica, o trastorno. Además, este término incluye el tratamiento paliativo, es decir, el tratamiento diseñado para aliviar los síntomas en lugar de curar la enfermedad, afección patológica, o trastorno; el tratamiento preventivo, es decir, el tratamiento destinado a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección patológica, o trastorno asociado; y el tratamiento de apoyo, es decir, el tratamiento empleado para complementar a otro tratamiento específico destinado a la mejora de la enfermedad, afección patológica, o trastorno asociado. En varios aspectos, el término abarca cualquier tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero (por ejemplo, un ser humano), e incluye: (i) prevenir la aparición de la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no se ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad. En un aspecto, el sujeto es un mamífero, tal como un primate, y, en un aspecto adicional, el sujeto es un ser humano. El término "sujeto" también incluye animales domesticados (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, ganado bovino, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), y animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, una mosca de la fruta, etc.).

[0040] Como se usa en la presente memoria, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a impedir, evitar, obviar, prevenir, detener, u obstaculizar que algo se produzca, especialmente mediante una acción por adelantado. Se entiende que cuando se usan reducir, inhibir o prevenir en la presente memoria, a menos que se indique específicamente lo contrario, también se divulga expresamente el uso de las otras dos palabras.

[0041] Como se usa en la presente memoria, el término "diagnosticado" significa haberse sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y haberse hallado una afección que pueda diagnosticarse o tratarse mediante los compuestos, composiciones, o métodos divulgados en la presente memoria. Por ejemplo, "diagnosticado de un trastorno tratable mediante la modulación de mAChR M₁" significa haberse sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y haberse hallado una afección que pueda diagnosticarse o tratarse mediante un compuesto o composición que pueda modular a mAChR M₁. Como ejemplo adicional, "diagnosticado de necesidad de modulación de mAChR M₁" se refiere a haberse sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y haberse hallado una afección caracterizada por la actividad de mAChR M₁. Dicho diagnóstico puede ser en referencia a un trastorno, tal como una enfermedad neurodegenerativa, y similares, tal como se ha tratado en la presente memoria. Por ejemplo, la expresión "diagnosticado de necesidad de modulación alostérica positiva de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina" se refiere a haberse sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y haberse hallado una afección que pueda diagnosticarse o tratarse mediante la modulación alostérica positiva de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina. Por ejemplo, "diagnosticado de necesidad de agonismo parcial de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina" significa haberse sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y haberse hallado una afección que pueda diagnosticarse o tratarse mediante el agonismo parcial de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina. Por ejemplo, "diagnosticado de necesidad de tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos asociados con la disfunción de la acetilcolina" significa haberse sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y haberse hallado uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos asociados con la disfunción de acetilcolina.

[0042] Como se usa en la presente memoria, la expresión "identificado con necesidad de tratamiento para un trastorno" o similares, se refiere a la selección de un sujeto basándose en la necesidad de tratamiento del trastorno. Por ejemplo, puede identificarse que un sujeto tiene necesidad de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, un trastorno relacionado con la actividad de mAChR M₁) basándose en un diagnóstico previo por parte de una persona experta y posteriormente puede someterse al tratamiento del trastorno. En un aspecto, se contempla que la identificación puede efectuarse por una persona diferente a la persona que efectúa el diagnóstico. También se contempla, en un aspecto adicional, que el diagnóstico pueda efectuarse por alguien que posteriormente efectúe la administración.

[0043] Como se usa en la presente memoria, los términos "administración" y "administrar" se refieren a cualquier método para proporcionar una preparación farmacéutica a un sujeto. Dichos métodos se conocen bien por los expertos en la materia e incluyen, pero sin limitación, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraaural, administración intracerebral, administración rectal, administración sublingual, administración bucal, y administración parenteral, incluyendo inyectable, tal como administración intravenosa, administración intra-arterial, administración intramuscular, y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En varios aspectos, una preparación puede administrarse terapéuticamente; es decir, administrarse para tratar una enfermedad o afección existente. En diversos aspectos adicionales, una preparación puede administrarse profilácticamente; es decir, administrarse para la prevención de una enfermedad o afección.

[0044] El término "poner en contacto", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a juntar un compuesto divulgado y una célula, un receptor diana (por ejemplo, un receptor muscarínico de acetilcolina), u otra entidad

biológica de tal forma que el compuesto pueda afectar a la actividad de la diana, ya sea directamente; es decir, interactuando con la diana en sí, o indirectamente; es decir, interactuando con otra molécula, co-factor, factor, o proteína de la que depende la actividad de la diana.

5 **[0045]** Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado deseado o para tener un efecto en una afección no deseada. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado terapéutico deseado o para tener un efecto sobre síntomas no deseados, pero que es generalmente insuficiente para provocar efectos secundarios adversos. El nivel de dosis terapéuticamente efectivo específico para cualquier paciente
10 concreto dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y alimentación del paciente; el tiempo de administración; la vía de administración; la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Por
15 ejemplo, se encuentra dentro de las capacidades de la técnica comenzar con dosis de un compuesto a niveles menores de los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado y gradualmente aumentar la dosis hasta que se logra el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria efectiva puede dividirse en múltiples dosis para fines de administración. En consecuencia, las composiciones en una sola dosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para formar la dosis diaria. Puede ajustarse la dosificación por el médico en caso de
20 producirse cualquier contraindicación. La dosificación puede variar, y puede administrarse en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días. Puede obtenerse orientación en la bibliografía acerca de dosificaciones adecuadas para determinadas clases de productos farmacéuticos. En diversos aspectos adicionales, una preparación puede administrarse en una "cantidad profilácticamente efectiva"; es decir, una cantidad efectiva para la prevención de una enfermedad o afección.

25 **[0046]** Como se usa en la presente memoria, "kit" significa una colección de al menos dos componentes que forman el kit. Juntos, los componentes forman una unidad funcional para un fin determinado. Los componentes individuales pueden envasarse físicamente juntos o por separado. Por ejemplo, un kit que comprende instrucciones para usar el kit puede incluir físicamente o no las instrucciones con otros componentes individuales. En lugar de esto, las
30 instrucciones pueden suministrarse como un componente separado, ya sea en forma de papel o en una forma electrónica que pueda suministrarse en un dispositivo de almacenamiento informático o descargarse desde una página web de Internet, o en forma de una presentación grabada.

[0047] Como se usa en la presente memoria, "instrucciones" significa documentos que describen materiales o
35 metodologías relevantes relativas a un kit. Estos materiales pueden incluir cualquier combinación de lo siguiente: información general, lista de componentes y su información de disponibilidad (información de adquisición, etc.), protocolos resumidos o detallados para usar el kit, resolución de problemas, referencias, soporte técnico, y cualquier otro documento relacionado. Las instrucciones pueden proporcionarse con el kit o en forma de un componente separado, ya sea en forma de papel o en una forma electrónica que pueda suministrarse en un dispositivo de
40 almacenamiento informático o descargarse desde una página web de Internet, o en forma de una presentación grabada. Las instrucciones pueden comprender uno o múltiples documentos, y se pretende que incluyan actualizaciones futuras.

[0048] Como se usa en la presente memoria, la expresión "agente terapéutico" incluye cualquier compuesto o
45 composición de materia sintética o de origen natural biológicamente activa que, cuando se administra a un organismo (ser humano o animal no humano), induce un efecto farmacológico, inmunogénico y/o fisiológico deseado mediante acción local y/o sistémica. Por lo tanto, el término abarca aquellos compuestos o agentes químicos considerados tradicionalmente como fármacos, vacunas, y agentes biofarmacéuticos, incluyendo moléculas tales como proteínas, péptidos, hormonas, ácidos nucleicos, construcciones génicas y similares. Se describen ejemplos
50 de agentes terapéuticos en las referencias bien conocidas de la bibliografía, tales como el Merck Index (14^a edición), el Physicians' Desk Reference (64^a edición), y The Pharmacological Basis of Therapeutics (12^a edición), e incluyen, sin limitación, medicamentos; vitaminas; complementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento, prevención, diagnóstico, cura o alivio de una enfermedad o afección; sustancias que afectan a la estructura o función del organismo, o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después de haberse puesto en
55 un ambiente fisiológico. Por ejemplo, la expresión "agente terapéutico" incluye compuestos o composiciones para su uso en todas las áreas terapéuticas principales, incluyendo, pero sin limitación, adyuvantes; agentes antiinfecciosos, tales como agentes antibióticos y antivíricos; analgésicos y combinaciones analgésicas, anoréxicos, agentes antiinflamatorios, antiepilépticos, anestésicos locales y generales, hipnóticos, sedantes, agentes antipsicóticos, agentes neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, antagonistas, agentes bloqueantes de las neuronas, agentes
60 anticolinérgicos y colinomiméticos, agentes antimuscarínicos y muscarínicos, antiadrenérgicos, antiarítmicos, agentes antihipertensivos, hormonas, y nutrientes, antiartríticos, agentes antiasmáticos, anticonvulsionantes, antihistamínicos, antieméticos, antineoplásicos, antipruríticos, antipiréticos, antiespasmódicos, preparaciones cardiovasculares (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio, betabloqueantes, beta-agonistas y antiarítmicos), antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores; estimulantes del sistema nervioso central;
65 preparaciones para la tos y el resfriado; descongestivos; diagnósticos; hormonas; estimulantes del crecimiento óseo

e inhibidores de la resorción ósea; inmunosupresores; relajantes musculares; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas, péptidos, y fragmentos de los mismos (ya sean de origen natural, sintetizados químicamente o producidos de manera recombinante); y moléculas de ácido nucleico (formas poliméricas de dos o más nucleótidos, ya sean ribonucleótidos (ARN) o desoxirribonucleótidos (ADN) incluyendo moléculas tanto bi- como monocatenarias, construcciones génicas, vectores de expresión, moléculas antisentido y similares), moléculas pequeñas (por ejemplo, doxorubicina) y otras macromoléculas biológicamente activas, tales como, por ejemplo, proteínas y enzimas. El agente puede ser un agente biológicamente activo usado en aplicaciones médicas, incluyendo veterinarias, y en la agricultura, tal como con plantas, así como en otras áreas. La expresión "agente terapéutico" también incluye, sin limitación, medicamentos; vitaminas; complementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento, prevención, diagnóstico, cura o alivio de una enfermedad o afección; o sustancias que afectan a la estructura o función del organismo; o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después de haberse puesto en un ambiente fisiológico predeterminado.

[0049] Como se usa en la presente memoria, "CE₅₀" pretende hacer referencia a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que es necesaria para una activación o potenciación al 50% de un proceso biológico, o componente de un proceso, incluyendo una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. Por ejemplo, la CE₅₀ puede hacer referencia a la concentración de agonista que provoca una respuesta a medio camino entre la respuesta basal y la máxima en un ensayo *in vitro*. Dichos sistemas de ensayo *in vitro* utilizan con frecuencia una línea celular que expresa de manera endógena una diana de interés, o que ha sido transfectada con un vector de expresión adecuado que dirige la expresión de una forma recombinante de la diana. Por ejemplo, la CE₅₀ para mAChR M₁ puede determinarse usando células de ovario de hámster chino (CHO-K1) transfectadas con mAChR M₁ humano. Como alternativa, la CE₅₀ para mAChR M₁ puede determinarse usando células de ovario de hámster chino (CHO-K1) transfectadas con mAChR M₁ de rata. En otro ejemplo, la CE₅₀ para mAChR M₁ puede determinarse usando células de ovario de hámster chino (CHO-K1) transfectadas con un mAChR M₁ de mamífero.

[0050] Como se usa en la presente memoria, "CI₅₀" pretende hacer referencia a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que es necesaria para una inhibición al 50% de un proceso biológico, o componente de un proceso, incluyendo una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. Por ejemplo, la CI₅₀ se refiere a la concentración inhibitoria (CI) semimáxima (50%) de una sustancia determinada en un ensayo adecuado. Por ejemplo, una CI₅₀ para el receptor mAChR M₁ puede determinarse en un sistema de ensayo *in vitro*. Con frecuencia, los ensayos de receptor, incluyendo los ensayos adecuados para mAChR M₁, emplean una línea celular adecuada, por ejemplo, una línea celular que expresa de manera endógena una diana de interés, o que se ha transfectado con un vector de expresión adecuado que dirige la expresión de una forma recombinante de la diana, tal como mAChR M₁. Por ejemplo, la CI₅₀ para mAChR M₁ puede determinarse usando células de ovario de hámster chino (CHO-K1) transfectadas con mAChR M₁ humano. Como alternativa, la CI₅₀ para mAChR M₁ puede determinarse usando células de ovario de hámster chino (CHO-K1) transfectadas con mAChR M₁ de rata. En otro ejemplo, la CI₅₀ para mAChR M₁ puede determinarse usando células de ovario de hámster chino (CHO-K1) transfectadas con un mAChR M₁ de mamífero.

[0051] El término "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es indeseable desde el punto de vista biológico o de otro modo, es decir, que no produce un nivel inaceptable de efectos biológicos no deseados o no interactúa de un modo perjudicial.

[0052] Como se usa en la presente memoria, el término "derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura derivada de la estructura de un compuesto parental (por ejemplo, un compuesto divulgado en la presente memoria) y cuya estructura es suficientemente similar a aquellas divulgadas en la presente memoria y basándose en esa similitud, un experto en la materia podría esperar que mostrara actividades y utilidades iguales o similares a las de los compuestos reivindicados, o que indujera, como precursor, actividades y utilidades iguales o similares a las de los compuestos reivindicados. Los derivados ejemplares incluyen sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas, y N-óxidos de un compuesto parental.

[0053] Como se usa en la presente memoria, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a soluciones, dispersiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles, así como a polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares. Puede lograrse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes, tales como monoestearato de aluminio y gelatina, que retrasen la absorción. Las formas de depósito

inyectable se hacen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido, poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al fármaco en liposomas o microemulsiones
 5 que son compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga las bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso. Los excipientes inertes adecuados pueden incluir azúcares, tales como lactosa. De manera deseable, al menos el 95% en peso de las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula efectivo en el
 10 intervalo de 0,01 a 10 micrómetros.

[0054] Un resto de una especie química, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones finales, se refiere al resto que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción concreto o la posterior formulación o producto químico, independientemente de si el resto se obtiene realmente de la especie
 15 química. Por lo tanto, un resto de etilenglicol en un poliéster se refiere a una o más unidades de $-OCH_2CH_2O-$ en el poliéster, independientemente de si se usó etilenglicol para preparar el poliéster. De forma análoga, un resto de ácido sebácico en un poliéster se refiere a uno o más restos de $-CO(CH_2)_8CO-$ en el poliéster, independientemente de si se obtiene el resto haciendo reaccionar ácido sebácico o un éster del mismo para obtener el poliéster.

[0055] Como se usa en la presente memoria, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados o no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, y sustituyentes aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos más
 20 adelante. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o distintos para los compuestos orgánicos adecuados. Para los fines de la presente divulgación, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualesquiera sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. No se pretende que la presente divulgación quede limitada de modo alguno por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Asimismo, los términos "sustitución" o "sustituido con" incluyen la salvedad implícita de que dicha sustitución sea acorde con la valencia
 25 permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufra transformación espontánea, tal como mediante reorganización, ciclación, eliminación, etc. También se contempla que, en determinados aspectos, a menos que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden estar además opcionalmente sustituidos (es decir, adicionalmente sustituidos o sin sustituir).

[0056] En la definición de varios términos, "A¹", "A²", "A³", y "A⁴" se usan en la presente memoria como símbolos genéricos para representar diversos sustituyentes específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, sin limitarse a aquellos divulgados en la presente memoria, y cuando en un caso se define que sean determinados sustituyentes, en otro caso pueden definirse como otros sustituyentes.
 35

[0057] El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en la presente memoria, representa un resto hidrocarburo que puede ser de cadena lineal (es decir, sin ramificar), ramificado, o cíclico (incluyendo policíclico condensado, puenteado, y espirocondensado) y puede estar completamente saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero no es aromático. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos
 40 contienen 1-20 átomos de carbono. Los grupos alifáticos incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alqueno y alquino lineales o ramificados, e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquilo)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alquilo.

[0058] El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, es un grupo hidrocarburo saturado, ramificado o no ramificado, de 1 a 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *s*-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo, y similares. El grupo alquilo es acíclico. El grupo alquilo puede ser ramificado o no ramificado. El grupo alquilo también puede estar sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero sin limitación, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro,
 50 hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describe en la presente memoria. Un grupo "alquilo inferior" es un grupo alquilo que contiene de uno a seis (por ejemplo, de uno a cuatro) átomos de carbono.

[0059] A lo largo de la memoria descriptiva, "alquilo" se usa generalmente para referirse a grupos alquilo sin sustituir y a grupos alquilo sustituidos; sin embargo, en la presente memoria también se hace referencia específicamente a los grupos alquilo sustituidos identificando el sustituyente o sustituyentes específicos en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "alquilo halogenado" o "haloalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más haluros, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, o yodo. El término "alcoxi-alquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos alcoxi, como se describe más adelante. El término "alquilamino" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más
 60 grupos amino, tal como se describe más adelante, y similares. Cuando en un caso se usa "alquilo" y en otro caso se

usa un término específico tal como "alquilalcohol", esto no implica que el término "alquilo" no se refiera también a términos específicos tales como "alquilalcohol" y similares.

[0060] Esta práctica también se usa para otros grupos descritos en la presente memoria. Es decir, aunque un término tal como "cicloalquilo" se refiera a restos cicloalquilo sustituidos y sin sustituir, los restos sustituidos pueden, además, identificarse específicamente en la presente memoria; por ejemplo, puede hacerse referencia a un cicloalquilo sustituido particular, *por ejemplo*, como un "alquilcicloalquilo". De forma análoga, puede hacerse referencia específicamente a un alcoxi sustituido, *por ejemplo*, como un "alcoxi halogenado", un alquenilo sustituido particular puede ser, *por ejemplo*, un "alquenilalcohol", y similares. De nuevo, la práctica de usar un término general, tal como "cicloalquilo," y un término específico, tal como "alquilcicloalquilo," no implica que el término general no incluya también el término específico.

[0061] El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, es un anillo a base de carbono, no aromático, compuesto por al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. El término "heterocicloalquilo" es un tipo de grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente, y está incluido dentro del significado del término "cicloalquilo", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo tal como, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitación, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describe en la presente memoria.

[0062] El término "grupo polialquileno", como se usa en la presente memoria, es un grupo que tiene dos o más grupos CH₂ unidos entre sí. El grupo polialquileno puede representarse por la fórmula - (CH₂)_a-, en la que "a" es un número entero de 2 a 500.

[0063] Los términos "alcoxi" y "alcoxilo" se usan en la presente memoria para referirse a un grupo alquilo o cicloalquilo unido a través de un enlace éter; es decir, un grupo "alcoxi" puede estar definido como -OA¹ donde A¹ es alquilo o cicloalquilo como se ha definido anteriormente. "Alcoxi" también incluye polímeros de grupos alcoxi como ya se han descrito; es decir, un alcoxi puede ser un poliéter tal como -OA¹-OA² o -OA¹-(OA²)_a-OA³, donde "a" es un número entero de 1 a 200 y A¹, A², y A³ son grupos alquilo y/o cicloalquilo.

[0064] El término "alquenilo", como se usa en la presente memoria, es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Las estructuras asimétricas tales como (A¹A²)C=C(A³A⁴) pretenden incluir los isómeros E y Z. Esto puede presuponerse en fórmulas estructurales de la presente memoria en las que está presente un alqueno asimétrico, o puede indicarse explícitamente por el símbolo de enlace C=C. El grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitación, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describe en la presente memoria.

[0065] El término "cicloalquenilo", como se usa en la presente memoria, es un anillo a base de carbono, no aromático, compuesto por al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, es decir, C=C. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornenilo, y similares. El término "heterocicloalquenilo" es un tipo de grupo cicloalquenilo como se ha definido anteriormente, y está incluido dentro del significado del término "cicloalquenilo", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo tal como, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitación, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describe en la presente memoria.

[0066] El término "alquinilo", como se usa en la presente memoria, es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitación, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describe en la presente memoria.

[0067] El término "cicloalquinilo", como se usa en la presente memoria, es un anillo a base de carbono, no aromático, compuesto por al menos siete átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquinilo incluyen, pero sin limitación, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononinilo, y similares. El término "heterocicloalquinilo" es un tipo de grupo cicloalquenilo como se ha definido anteriormente, y está incluido dentro del significado del término "cicloalquinilo", donde al menos uno de los átomos de carbono del

anillo está reemplazado por un heteroátomo tal como, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitación, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describe en la presente memoria.

[0068] El término "grupo aromático", como se usa en la presente memoria, se refiere a una estructura de anillo que tiene nubes cíclicas de electrones π deslocalizados por encima y por debajo del plano de la molécula, donde las nubes de π contienen $(4n+2)$ electrones π . Una discusión adicional sobre aromaticidad se encuentra en Morrison and Boyd, Organic Chemistry, (5ª Ed., 1987), Capítulo 13, titulada "Aromaticity", páginas 477-497, incorporada a la presente memoria por referencia. El término "grupo aromático" incluye los grupos arilo y heteroarilo.

[0069] El término "arilo", como se usa en la presente memoria, es un grupo que contiene cualquier grupo aromático a base de carbono, incluyendo, pero sin limitación, benceno, naftaleno, fenilo, bifenilo, antraceno, y similares. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitación, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describe en la presente memoria. El término "biarilo" es un tipo específico de grupo arilo y está incluido en la definición de "arilo". Biarilo se refiere a dos grupos arilo que están unidos a través de una estructura de anillo condensado, como en naftaleno, o están unidos a través de uno o más enlaces carbono-carbono, como en bifenilo.

[0070] El término "aldehído", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-C(O)H$. A lo largo de esta memoria descriptiva, "C(O)" es un término corto para un grupo carbonilo, es decir, $C=O$.

[0071] Los términos "amina" o "amino", como se usan en la presente memoria, se representan por la fórmula $-NA^1A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, o heteroarilo, como se describe en la presente memoria. Un ejemplo específico de amino es $-NH_2$.

[0072] El término "alquilamino", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-NH(-alquilo)$ donde alquilo es como se describe en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo (sec-butil)amino, grupo (terc-butil)amino, grupo pentilamino, grupo isopentilamino, grupo (terc-pentil)amino, grupo hexilamino, y similares.

[0073] El término "dialquilamino", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-N(-alquilo)_2$ donde alquilo es como se describe en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo diisobutilamino, grupo di(sec-butil)amino, grupo di(terc-butil)amino, grupo dipentilamino, grupo diisopentilamino, grupo di(terc-pentil)amino, grupo dihexilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-etil-N-propilamino y similares.

[0074] El término "ácido carboxílico", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-C(O)OH$.

[0075] El término "éster", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-OC(O)A^1$ o $-C(O)OA^1$, donde A^1 puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, o heteroarilo, como se describe en la presente memoria. El término "poliéster", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a$ o $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, o heteroarilo descrito en la presente memoria y "a" es un número entero de 1 a 500. "Poliéster" es el término usado para describir un grupo que se produce por la reacción entre un compuesto que tiene al menos dos grupos ácido carboxílico con un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo.

[0076] El término "éter", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula A^1OA^2 , donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, o heteroarilo descrito en la presente memoria. El término "poliéter", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-(A^1O-A^2O)_a-$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, o heteroarilo descrito en la presente memoria y "a" es un número entero de 1 a 500. Los ejemplos de grupos poliéter incluyen óxido de polietileno, óxido de polipropileno, y óxido de polibutileno.

[0077] Los términos "halo", "halógeno" o "haluro", como se usan en la presente memoria, pueden usarse indistintamente y se refieren a F, Cl, Br, o I.

[0078] Los términos "pseudohaluro", "pseudohalógeno" o "pseudohalo", como se usan en la presente memoria,

pueden usarse indistintamente y se refieren a grupos funcionales que se comportan básicamente de forma similar a los haluros. Dichos grupos funcionales incluyen, a modo de ejemplo, grupos ciano, tiocianato, azido, trifluorometilo, trifluorometoxi, perfluoroalquilo y perfluoroalcoxi.

5 **[0079]** El término "heteroalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen, pero sin limitación, O, N, Si, P y S, donde los átomos de nitrógeno, fósforo y azufre están opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. Los heteroalquilos pueden estar sustituidos como se ha definido anteriormente en relación con los grupos alquilo.

10

[0080] El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo, donde los N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos son sustituciones de heteroátomos permisibles. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. El grupo
15 heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitación, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describe en la presente memoria. Los grupos heteroarilo pueden ser monocíclicos, o, como alternativa, sistemas de anillos condensados. Los grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, imidazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridinilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo,
20 piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-oxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3-tiazol-4-ilo, piridinilo, y pirimidin-5-ilo.

[0081] Los términos "heterociclo" o "heterociclilo", como se usan en la presente memoria, pueden usarse
25 indistintamente y se refieren a sistemas de anillos multicíclicos, aromáticos o no aromáticos, en los que al menos uno de los miembros de anillo es distinto de carbono. Por lo tanto, el término incluye, pero sin limitación, "heterocicloalquilo", "heteroarilo", "heterociclo bicíclico" y "heterociclo policíclico". Heterociclo incluye piridina, pirimidina, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, isotiazol, pirazol, oxazol, tiazol, imidazol, oxazol, incluyendo, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol y 1,3,4-oxadiazol, tiadiazol, incluyendo, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, y 1,3,4-tiadiazol,
30 triazol, incluyendo, 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol, tetrazol, incluyendo 1,2,3,4-tetrazol y 1,2,4,5-tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, incluyendo 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina, tetrazina, incluyendo 1,2,4,5-tetrazina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azetidina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano, y similares.

[0082] El término "heterociclo bicíclico" o "heterociclilo bicíclico", como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo en el que al menos uno de los miembros de anillo es distinto de carbono. Heterociclilo bicíclico incluye sistemas de anillos en los que un anillo aromático está condensado con otro anillo aromático, o en los que un anillo aromático está condensado con un anillo no aromático. Heterociclilo bicíclico incluye sistemas de anillos
40 sistemas de anillos en los que un anillo de benceno está condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo o en los que un anillo de piridina está condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo. Los grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, indolilo, indazolilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinoxalinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 3,4-dihidro-2H-cromenilo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo; 1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-ilo; y 1H-pirazolo[3,2-b]piridin-3-ilo.

45

[0083] El término "heterocicloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo alifático, parcialmente insaturado o totalmente saturado, de 3 a 14 miembros, incluyendo anillos individuales de 3 a 8 átomos y sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos. Los sistemas de anillos heterocicloalquilo incluyen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno, y azufre, donde un heteroátomo
50 de nitrógeno y azufre puede estar opcionalmente oxidado y un heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, y tetrahidrofurilo.

55 **[0084]** El término "hidroxilo", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula -OH.

[0085] El término "cetona", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $A^1C(O)A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, o heteroarilo, como se describe en la presente memoria.

60

[0086] El término "azida", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula -N₃.

[0087] El término "nitro", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula -NO₂.

65 **[0088]** El término "nitrido", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula -CN.

[0089] El término "sililo", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-\text{SiA}^1\text{A}^2\text{A}^3$, donde A^1 , A^2 , y A^3 puede ser, independientemente, hidrógeno o un alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo, como se describe en la presente memoria.

5

[0090] El término "sulfo-oxo", como se usa en la presente memoria, se representa por las fórmulas $-\text{S}(\text{O})\text{A}^1$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{A}^1$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{A}^1$, o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OA}^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo, como se describe en la presente memoria. A lo largo de esta memoria descriptiva, "S(O)" es una notación abreviada para S=O. El término "sulfonilo" se usa en la presente memoria para referirse al grupo sulfo-oxo representado por la fórmula $-\text{S}(\text{O})_2\text{A}^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo, como se describe en la presente memoria. El término "sulfona", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $\text{A}^1\text{S}(\text{O})_2\text{A}^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo, como se describe en la presente memoria. El término "sulfóxido", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $\text{A}^1\text{S}(\text{O})\text{A}^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo, como se describe en la presente memoria.

[0091] El término "tio", como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-\text{SH}$.

20

[0092] " R^1 ", " R^2 ", " R^3 ", " R^n ", donde n es un número entero, como se usan en la presente memoria, pueden, independientemente, poseer uno o más de los grupos indicados anteriormente. Por ejemplo, si R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal, uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un haluro, y similares. Dependiendo de los grupos que se seleccionen, un primer grupo puede estar incorporado dentro del segundo grupo o, como alternativa, el primer grupo puede ser colgante (es decir, estar unido a) del segundo grupo. Por ejemplo, con la frase "un grupo alquilo que comprende un grupo amino", el grupo amino puede estar incorporado dentro de la cadena principal del grupo alquilo. Como alternativa, el grupo amino puede estar unido a la cadena principal del grupo alquilo. La naturaleza del grupo o grupos que se seleccionan determinará si el primer grupo está incluido en, o unido al, segundo grupo.

25

[0093] Como se describe en la presente memoria, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", esté o no precedido por el término "opcionalmente", significa que uno o más hidrógenos del resto designado están reemplazados con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. También se contempla que, en determinados aspectos, a menos que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden estar además opcionalmente sustituidos (es decir, adicionalmente sustituidos o sin sustituir).

[0094] El término "estable", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que no quedan sustancialmente alterados cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección, y, en determinados aspectos, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos desvelados en la presente memoria.

30

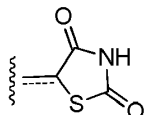
[0095] Sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ que puede estar sustituido con R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con su(s) átomo(s) interviniente(s), forman un anillo mono o bicíclico, de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, que puede estar sustituido como se define más adelante.

[0096] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formato tomando dos apariciones

35

- independientes de R° junto con sus átomos intervinientes), son independientemente, halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, o $-\text{SSR}^\bullet$ donde cada R° está sin sustituir o, cuando está precedido por "halo", está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre un grupo alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.
- 10 **[0097]** Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR°₂, =NNHC(O)R°, =NNHC(O)OR°, =NNHS(O)₂R°, =NR°, =NOR°, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\bullet_2))_{2-3}\text{O}-$, o $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\bullet_2))_{2-3}\text{S}-$, donde cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo sin sustituir de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- 15 **[0098]** Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\bullet_2))_{2-3}\text{O}-$, donde cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo sin sustituir de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- 20 **[0099]** Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° incluyen halógeno, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$, o $-\text{NO}_2$, donde cada R° está sin sustituir o, cuando está precedido por "halo", está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente un grupo alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- 25 **[0099]** Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$, o $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, $-\text{OPh}$ sin sustituir, o un anillo sin sustituir de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R[†], tomadas junto con su(s) átomo(s) interviniente(s) forman un anillo sin sustituir, mono o bicíclico, de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- 30 **[0100]** Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R[†] son independientemente halógeno, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$, o $-\text{NO}_2$, donde cada R° está sin sustituir o, cuando está precedido por "halo", está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente un grupo alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- 35 **[0101]** El término "grupo saliente" se refiere a un átomo (o un grupo de átomos) con capacidad de aceptar electrones que puede desplazarse como una especie estable, llevando con él los electrones de unión. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen haluros y ésteres de sulfonato, incluyendo, pero sin limitación, triflato, mesilato, tosilato, brosilato, y haluros.
- 40 **[0102]** Los términos "grupo hidrolizable" y "resto hidrolizable" se refieren a un grupo funcional capaz de experimentar hidrólisis, por ejemplo, en condiciones básicas o ácidas. Los ejemplos de restos hidrolizables incluyen, sin limitación, haluros de ácido, ácidos carboxílicos activados, y diversos grupos protectores conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis," T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).
- 45 **[0103]** El término "resto orgánico" define un resto que contiene carbono, es decir, un resto que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye, pero sin limitación, los grupos, restos o radicales que contienen carbono definidos anteriormente en la presente memoria. Los restos orgánicos pueden contener varios heteroátomos, o estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, incluyendo oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, o similares. Los ejemplos de restos orgánicos incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo o alquilo sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono- o disustituido, amida, etc. Los restos orgánicos pueden comprender, preferiblemente, de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un resto orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono.
- 50 **[0103]** El término "resto orgánico" define un resto que contiene carbono, es decir, un resto que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye, pero sin limitación, los grupos, restos o radicales que contienen carbono definidos anteriormente en la presente memoria. Los restos orgánicos pueden contener varios heteroátomos, o estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, incluyendo oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, o similares. Los ejemplos de restos orgánicos incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo o alquilo sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono- o disustituido, amida, etc. Los restos orgánicos pueden comprender, preferiblemente, de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un resto orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono.
- 55 **[0103]** El término "resto orgánico" define un resto que contiene carbono, es decir, un resto que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye, pero sin limitación, los grupos, restos o radicales que contienen carbono definidos anteriormente en la presente memoria. Los restos orgánicos pueden contener varios heteroátomos, o estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, incluyendo oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, o similares. Los ejemplos de restos orgánicos incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo o alquilo sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono- o disustituido, amida, etc. Los restos orgánicos pueden comprender, preferiblemente, de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un resto orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono.
- 60 **[0103]** El término "resto orgánico" define un resto que contiene carbono, es decir, un resto que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye, pero sin limitación, los grupos, restos o radicales que contienen carbono definidos anteriormente en la presente memoria. Los restos orgánicos pueden contener varios heteroátomos, o estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, incluyendo oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, o similares. Los ejemplos de restos orgánicos incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo o alquilo sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono- o disustituido, amida, etc. Los restos orgánicos pueden comprender, preferiblemente, de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un resto orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono.

[0105] Un sinónimo muy cercano al término "resto" es el término "radical" que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones finales, se refiere a un fragmento, grupo, o subestructura de una molécula descrita en la presente memoria, independientemente de cómo esté preparada la molécula. Por ejemplo, un radical 5,2,4-tiazolidinadiona en un compuesto particular tiene la estructura:



independientemente de si se usa tiazolidinadiona para preparar el compuesto. En algunas realizaciones, el radical (por ejemplo un alquilo) puede estar adicionalmente modificado (es decir, alquilo sustituido) teniendo unido al mismo uno o más "radicales sustituyentes". El número de átomos en un radical dado no es crucial para la presente invención, a menos que se indique lo contrario en cualquier otra parte de la presente memoria.

[0106] Los "radicales orgánicos", tal como se define y se usa el término en la presente memoria, contienen uno o más átomos de carbono. Un radical orgánico puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, o 1-4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un radical orgánico puede tener 2-26 átomos de carbono, 2-18 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, o 2-4 átomos de carbono. Normalmente, los radicales orgánicos tienen hidrógeno unido a al menos alguno de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo, de un radical orgánico que no comprende átomos inorgánicos es un radical 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas realizaciones, un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos unidos a él o en él, incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, y similares. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen, pero sin limitación, un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino mono-sustituido, amino di-sustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico, o radicales heterocíclicos sustituidos, donde los términos son como se definen en otra parte en la presente memoria. Algunos ejemplos no limitantes de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y similares.

[0107] "Radicales inorgánicos", tal como se define y se usa el término en la presente memoria, no contiene átomos de carbono y, por lo tanto, solo comprenden átomos distintos de carbono. Los radicales inorgánicos comprenden combinaciones enlazadas de átomos seleccionados entre hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, azufre, selenio, y halógenos tales como flúor, cloro, bromo, y yodo, que pueden estar presentes de forma individual o unidos entre sí en sus combinaciones químicamente estables. Los radicales inorgánicos tienen 10 o menos, o preferiblemente de uno a seis o de uno a cuatro, átomos inorgánicos, como se ha indicado anteriormente, unidos entre sí. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero sin limitación, amino, hidroxilo, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato, y radicales inorgánicos similares comúnmente conocidos. Los radicales inorgánicos no tienen unidos a ellos los elementos metálicos de la tabla periódica (tales como los metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales lantánidos, o metales actínidos), aunque dichos iones metálicos pueden servir, en ocasiones, como un catión farmacéuticamente aceptable para radicales inorgánicos aniónicos tales como un sulfato, fosfato, o un radical inorgánico aniónico similar. Los radicales inorgánicos no comprenden elementos metaloides tales como boro, aluminio, galio, germanio, arsénico, estaño, plomo, o telurio, o los elementos gases nobles, a menos que se indique específicamente lo contrario en otra parte en la presente memoria.

[0108] Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, dar lugar potencialmente a isómeros cis/trans (E/Z), así como a otros isómeros conformacionales. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos estos posibles isómeros, así como mezclas de dichos isómeros.

[0109] A menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados únicamente en forma de líneas continuas y no en forma de líneas de cuña o discontinuas contempla cada isómero posible, por ejemplo, cada enantiómero y diastereómero, y una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o no racémica. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dar lugar potencialmente a diastereómeros e isómeros ópticos. A menos que se indique lo contrario, la presente invención incluye todos estos posibles diastereómeros así como sus mezclas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos sintéticos usados para preparar dichos compuestos, o usando procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de dichos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

[0110] Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas que tienen la capacidad de rotar el

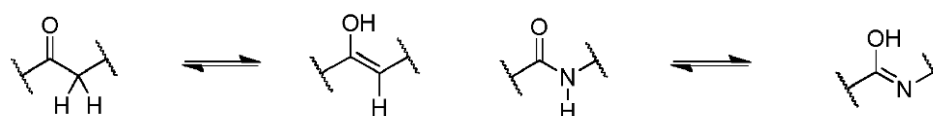
plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos, a excepción de que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se llama normalmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica. Muchos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Si se desea, un carbono quiral puede designarse con un asterisco (*). Cuando en las fórmulas descritas se representan enlaces al carbono quiral como líneas rectas, se entiende que dentro de la fórmula se incluyen tanto la configuración (R) como la configuración (S) del carbono quiral y, por lo tanto, ambos enantiómeros y sus mezclas. Como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta alrededor de un carbono quiral, uno de los enlaces al carbono quiral puede representarse como una cuña (enlaces a átomos por encima del plano) y el otro puede representarse en forma de una serie o cuña de líneas paralelas (enlaces a átomos por debajo del plano). Puede usarse el sistema de Cahn-Ingold-Prelog para asignar la configuración (R) o (S) a un carbono quiral.

[0111] Los compuestos descritos en la presente memoria comprenden átomos tanto en su abundancia isotópica natural como en su abundancia no natural. Los compuestos divulgados pueden ser compuestos marcados con isótopos o compuestos sustituidos con isótopos idénticos a los descritos, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos comprenden adicionalmente por fármacos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos de tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior y, de este modo, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención y sus profármacos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos que se indican a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

[0112] Los compuestos descritos en la invención pueden estar presentes en forma de un solvato. En algunos casos, el disolvente usado para preparar el solvato es una solución acuosa, y después el solvato se denomina normalmente hidrato. Los compuestos pueden estar presentes en forma de un hidrato, que pueden obtenerse, por ejemplo, por cristalización en un disolvente o en una solución acuosa. A este respecto, uno, dos, tres o cualquier número arbitrario de moléculas de solvato o de agua pueden combinarse con los compuestos de acuerdo con la invención para formar solvatos e hidratos. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos estos posibles solvatos.

[0113] El término "co-cristal" significa una asociación física de dos o más moléculas que obtienen su estabilidad a través de interacción no covalente. Uno o más componentes de este complejo molecular proporcionan un armazón estable en la red cristalina. En determinados casos, las moléculas anexas se incorporan a la red cristalina en forma de anhidratos o solvatos, véase, por ejemplo "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., et al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Los ejemplos de co-cristales incluyen ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico.

[0114] También se apreciará que determinados compuestos descritos en la presente memoria pueden estar presentes en forma de un equilibrio entre tautómeros. Por ejemplo, las cetonas con un hidrógeno α pueden existir en un equilibrio entre la forma ceto y la forma enol.



forma ceto

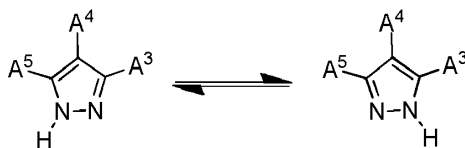
forma enol

forma amida

forma ácido imídico

Del mismo modo, las amidas con un N-hidrógeno pueden existir en un equilibrio entre la forma de amida y la forma

de ácido imídico. Como otro ejemplo, los pirazoles pueden existir en dos formas tautoméricas, N^1 -no sustituidos, 3- R^3 y N^1 -no sustituidos, 5- R^3 tal como se muestra más adelante.

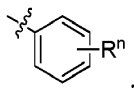


5

A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos estos posibles tautómeros.

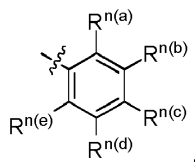
[0115] Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que están presentes en diferentes estados de orden que se denominan formas o modificaciones polimórficas. Las diferentes modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes en diferentes formas polimórficas, siendo posible que modificaciones concretas sean metaestables. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todas estas formas polimórficas posibles.

[0116] En algunos aspectos, una estructura de un compuesto puede representarse mediante una fórmula:



15

que se entiende que es equivalente a una fórmula:



20

donde n es típicamente un número entero. Es decir, se entiende que R^n representa cinco sustituyentes independientes, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, y $R^{n(e)}$. Por "sustituyentes independientes" se entiende que cada sustituyente R puede definirse de manera independiente. Por ejemplo, si en un caso $R^{n(a)}$ es halógeno, entonces $R^{n(b)}$ no es necesariamente halógeno en ese caso.

25

[0117] Determinados materiales, compuestos, composiciones, y componentes divulgados en el presente documento pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse fácilmente usando técnicas conocidas de manera general por los expertos en la materia. Por ejemplo, los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los compuestos y composiciones divulgadas están disponibles a través de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.), o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edición); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

[0118] A menos que se indique expresamente lo contrario, en modo alguno se pretende dar a entender que ningún método expuesto en la presente memoria requiera llevar a cabo sus etapas en un orden específico. Por consiguiente, en los casos donde una reivindicación de método no cite efectivamente un orden a seguir en sus etapas o no se indique específicamente de otro modo en las reivindicaciones o descripciones que las etapas se limiten a un orden concreto, en ningún momento se pretende insinuar un orden, bajo ningún concepto. Esto se aplica a cualquier posible base de interpretación no expresa, incluyendo: asuntos lógicos respecto de la disposición de las etapas o del flujo operativo; el significado directo derivado de la organización gramatical o la puntuación; y el número o tipo de realizaciones descritas en la memoria descriptiva.

[0119] Se divulgan los componentes para usarlos para preparar las composiciones de la invención así como las composiciones en sí para su uso en los métodos divulgados en la presente memoria. Estos y otros materiales se divulgan en la presente memoria, y se entiende que cuando se divulgan combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos etc. de estos materiales, aunque no pueda divulgarse una referencia explícita a cada una de las diversas combinaciones y permutaciones individuales y colectivas, se contempla y describe cada una específicamente en el presente documento. Por ejemplo, si se divulga y describe un compuesto particular y una serie de modificaciones que puedan efectuarse en una serie de moléculas incluyendo los compuestos que se

50

describen, se contemplan específicamente todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del compuesto y las modificaciones que sean posibles, a menos que se indique específicamente lo contrario. Por lo tanto, si se divulga una clase de moléculas A, B y C, así como una clase de moléculas D, E y F y se divulga un ejemplo de una molécula combinada, A-D, aunque no se mencione individualmente que se contempla que cada una individual y colectivamente signifique combinación, se consideran divulgadas A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E y C-F. Del mismo modo, también se divulga cualquier subconjunto o combinación de estas. Por lo tanto, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F, y C-E podría considerarse como divulgado. Este concepto se aplica a todos los aspectos de la presente solicitud incluyendo, pero sin limitación, etapas en métodos para producir y usar las composiciones de la invención. Por lo tanto, en caso de haber una diversidad de etapas adicionales que puedan llevarse a cabo, se entiende que cada una de estas etapas adicionales pueda llevarse a cabo con cualquier realización o combinación de realizaciones específica de los métodos de la invención.

[0120] Se entiende que las composiciones divulgadas en la presente memoria tienen determinadas funciones. En la presente memoria se divulgan determinados requisitos estructurales para llevar a cabo las funciones divulgadas, y se entiende que hay una diversidad de estructuras que pueden llevar a cabo la misma función que están relacionadas con las estructuras divulgadas, y que estas estructuras lograrán típicamente el mismo resultado.

B. COMPUESTOS

[0121] En un aspecto, la invención se refiere a compuestos útiles como moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico de acetilcolina M_1 (mAChR M_1). Más específicamente, en un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que modulan alostéricamente la actividad del receptor mAChR M_1 , afectando a la sensibilidad de los receptores mAChR M_1 a los agonistas ortostéricos sin actuar por sí mismos como agonistas ortostéricos. Los compuestos pueden, en un aspecto, mostrar selectividad de subtipo.

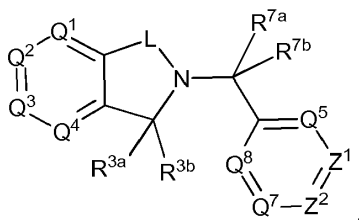
[0122] En un aspecto, los compuestos divulgados muestran modulación alostérica positiva de la respuesta de mAChR M_1 a acetilcolina como un aumento en la respuesta a concentraciones no máximas de acetilcolina en células de ovario de hámster chino (CHO-K1) transfectadas con mAChR M_1 de rata en presencia del compuesto, en comparación con la respuesta a acetilcolina en ausencia del compuesto. En un aspecto adicional, las células de ovario de hámster chino (CHO-K1) se transfectan con mAChR M_1 humano. En otro aspecto adicional, las células de ovario de hámster chino (CHO-K1) se transfectan con mAChR M_1 de mamífero.

[0123] En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina y otras enfermedades en las que están implicados los receptores muscarínicos de acetilcolina, como se describe adicionalmente en la presente memoria.

[0124] Se contempla que cada derivado divulgado pueda estar además opcionalmente sustituido. También se contempla que pueda omitirse opcionalmente un derivado cualquiera o más de la invención. Se entiende que un compuesto divulgado pueda proporcionarse por los métodos divulgados. También se entiende que los compuestos divulgados puedan emplearse en los métodos de uso divulgados.

1. ESTRUCTURA

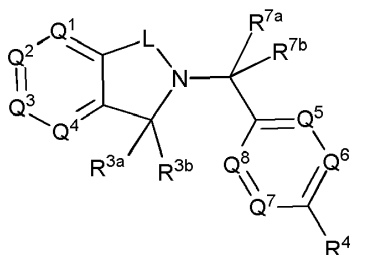
[0125] En un aspecto, se divulgan compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



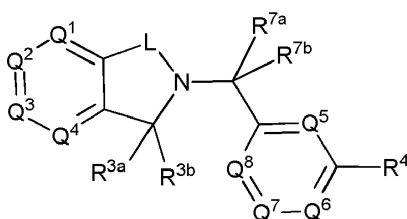
donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde cada uno de Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre Q^6 o CR^4 , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente Q^6 o simultáneamente CR^4 ; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-

C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y donde Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

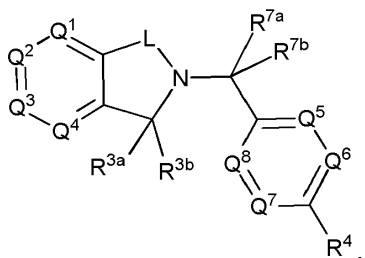
[0126] En un aspecto adicional, se divulgan compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



[0127] En un aspecto adicional, se divulgan compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



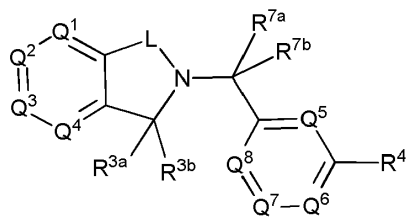
[0128] En varios aspectos, se divulgan compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y

CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)-, y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y donde Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

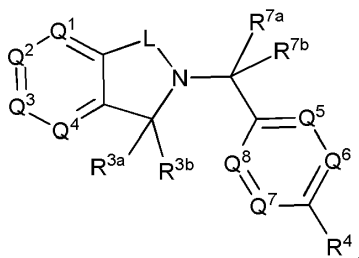
[0129] En varios aspectos, se divulgan compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)-, y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y donde Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros

opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

5 **[0130]** En un aspecto, se divulgan compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:

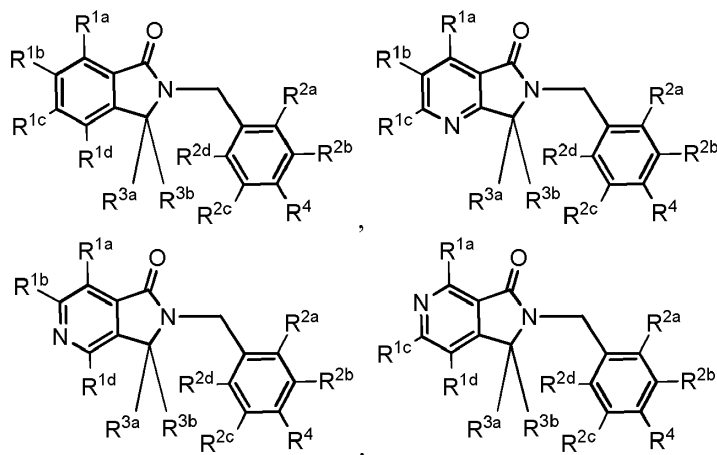


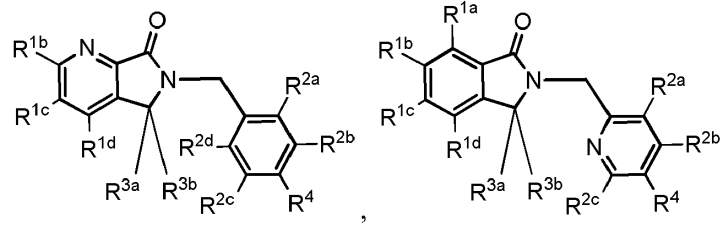
donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se
 10 selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde
 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona
 independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-
 C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-
 15 alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y
 CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶,
 Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente
 entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-
 20 alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y
 dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-
 C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹ y Ar²; donde Ar¹ se selecciona
 entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -
 NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-
 25 C6; donde Ar² se selecciona entre furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,
 benzofuranilo, benzotiofenilo, benzodioxolilo, benzimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo,
 30 benzotiazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furopiridinilo, indazolilo, oxoindolinilo, indolilo,
 isoindolinilo, isoquinolinilo, pirrolopiridinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y
 tetrahydroquinolinilo; y donde Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano,
 -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-
 C6; y donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo
 C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

[0131] En un aspecto adicional, un compuestos puede tener una estructura listada en la presente memoria. En un
 aspecto adicional, los compuestos pueden seleccionarse entre dos o más de las estructuras listadas en la presente
 memoria.

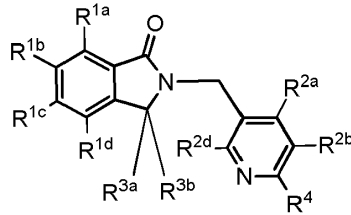
35

[0132] En un aspecto adicional, se divulgan compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:

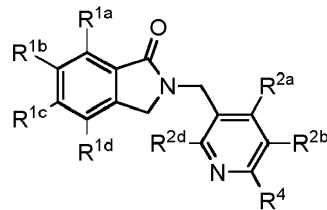
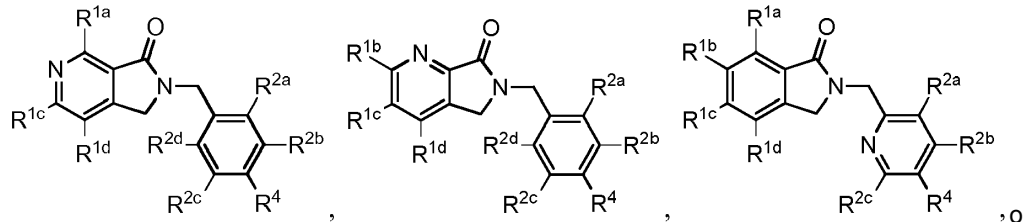
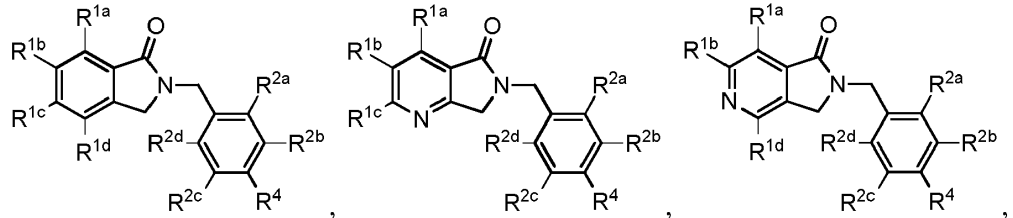




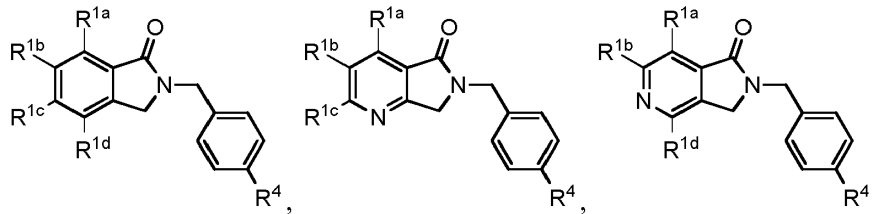
o

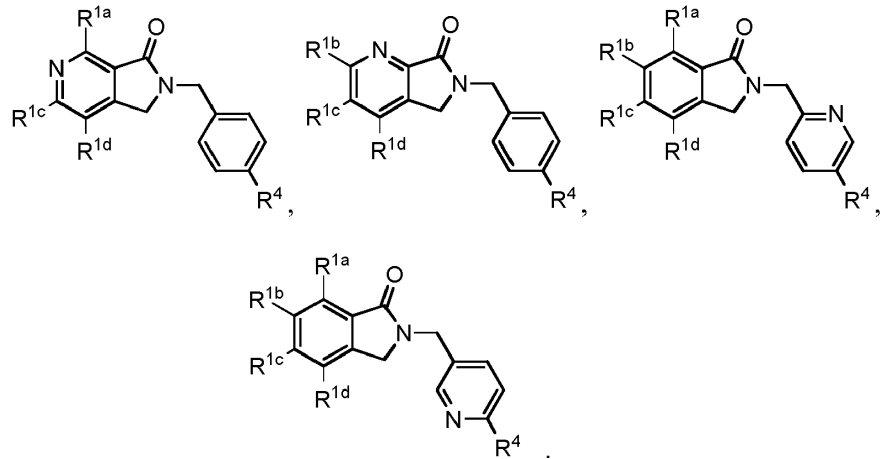


5 [0133] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:



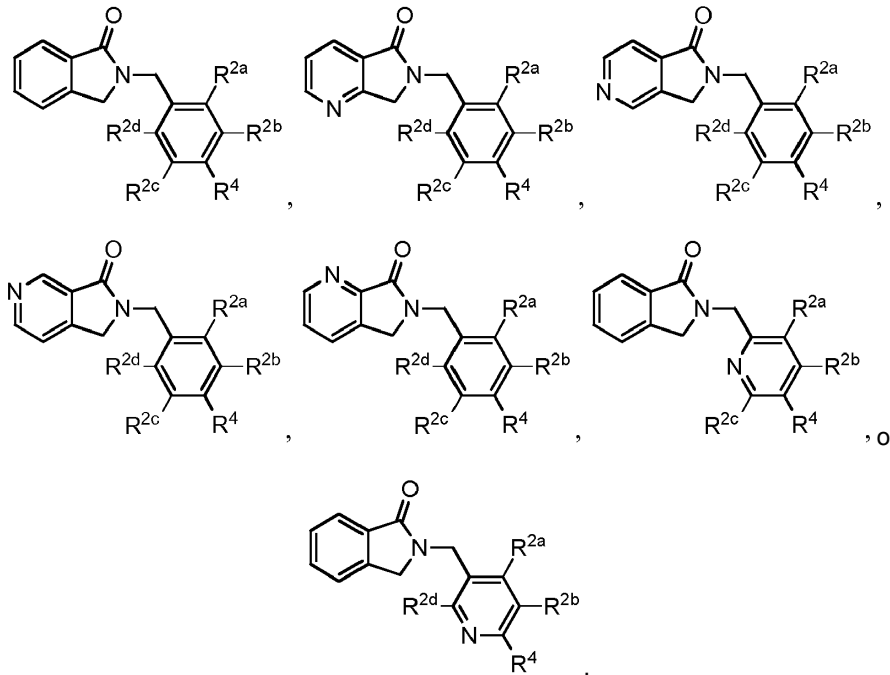
15 [0134] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:



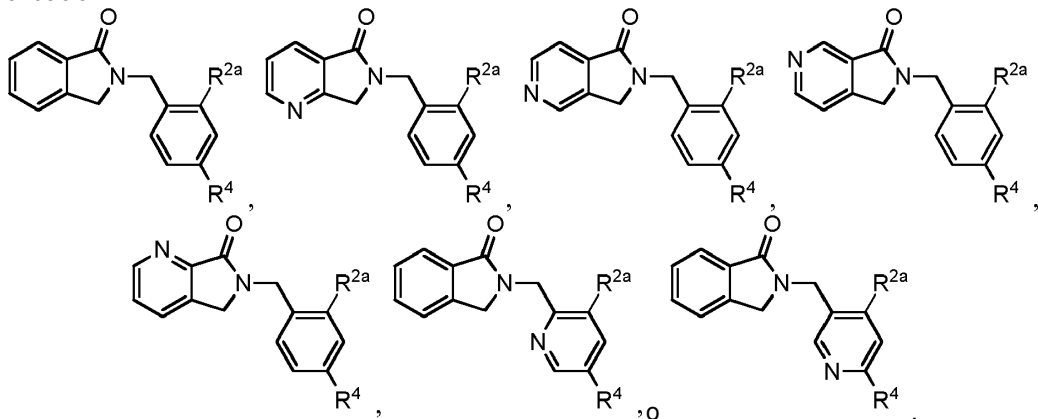


o

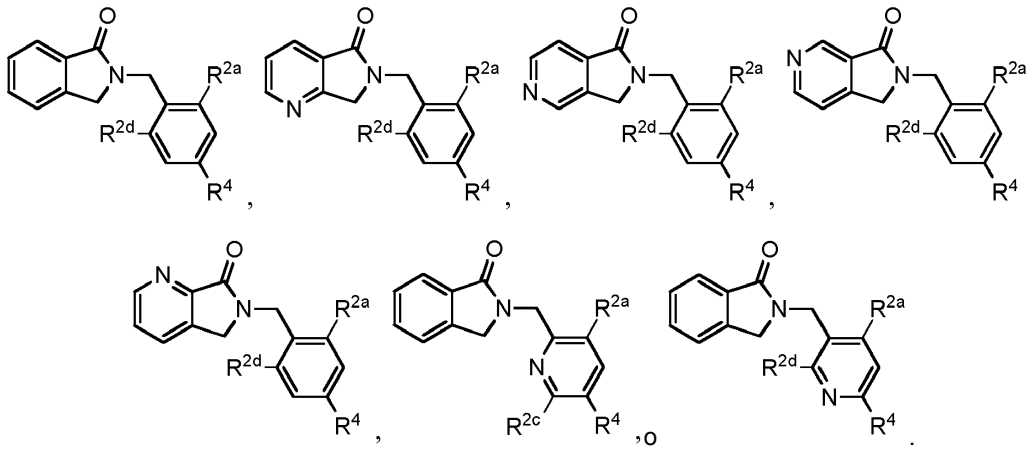
5 [0135] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:



15 [0136] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:

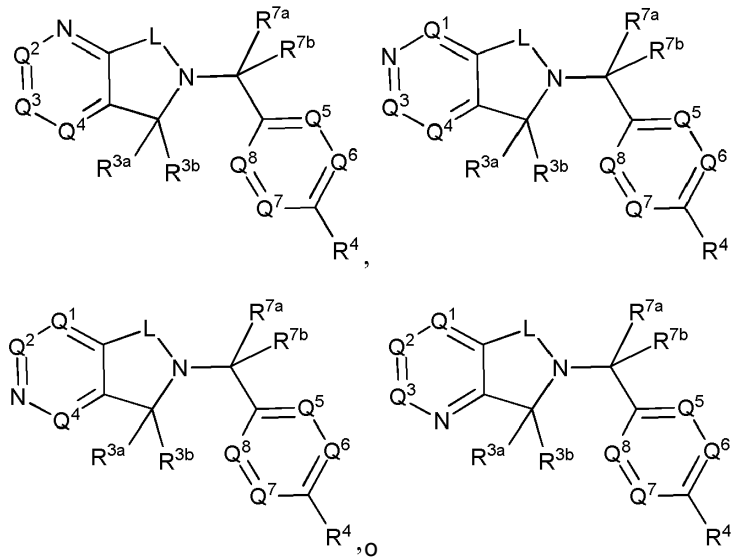


[0137] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:

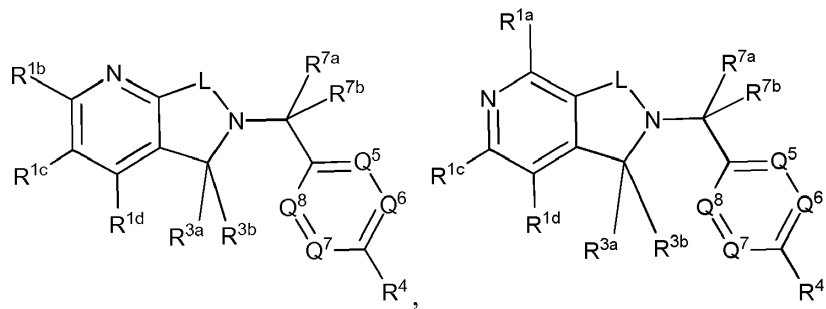


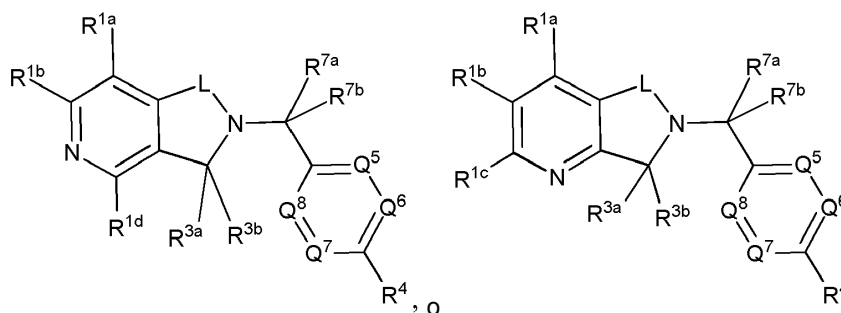
[0138] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:

10

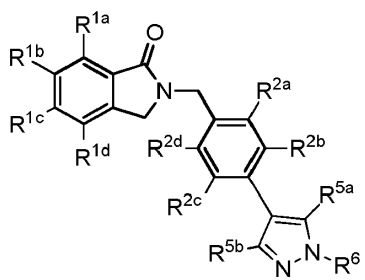


15 [0139] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:





[0140] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

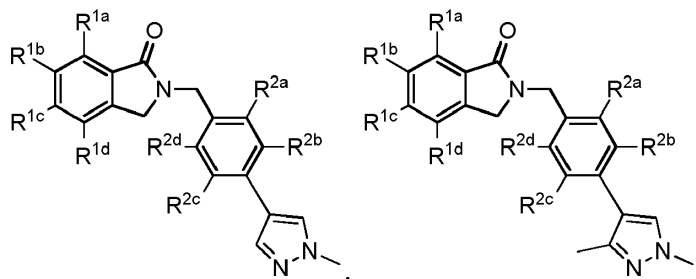


5

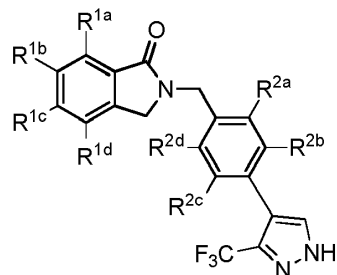
donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

10

[0141] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:

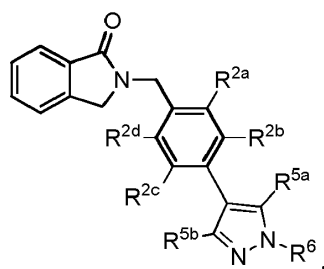


o



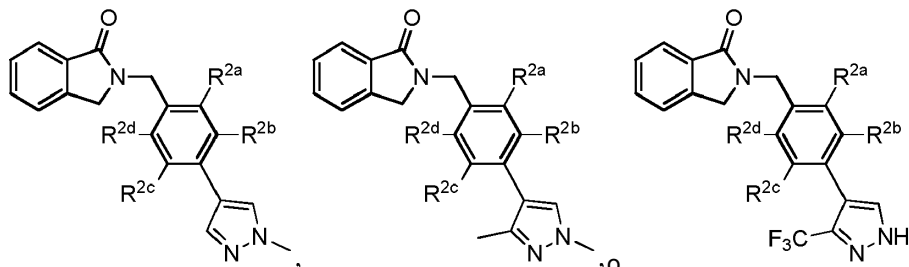
15

[0142] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

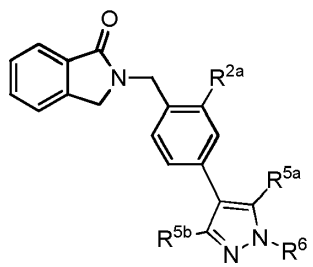


donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

5 **[0143]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:

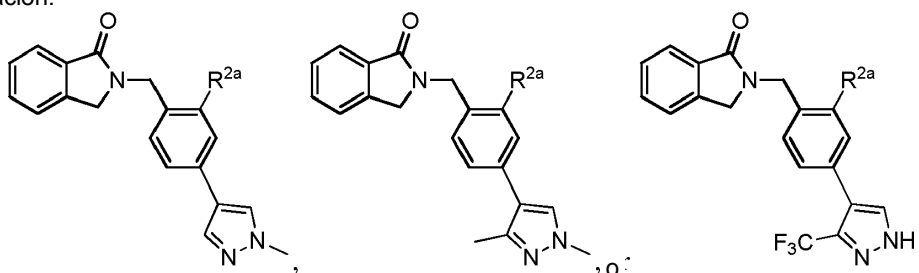


10 **[0144]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



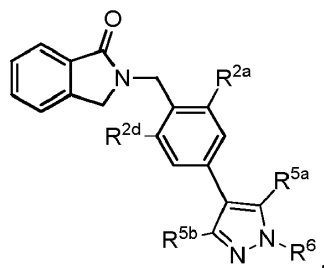
15 donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0145] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:



20

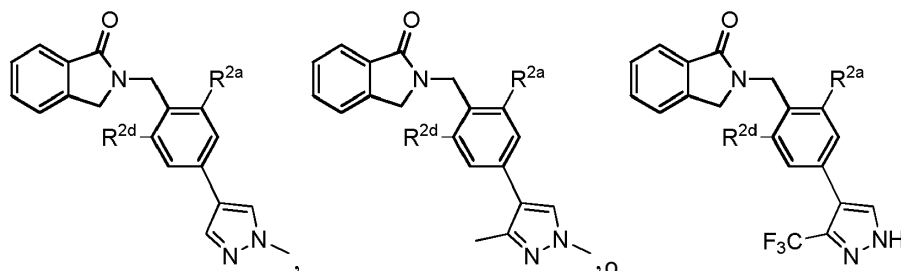
[0146] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



25

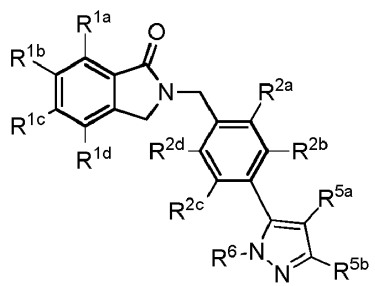
donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0147] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:



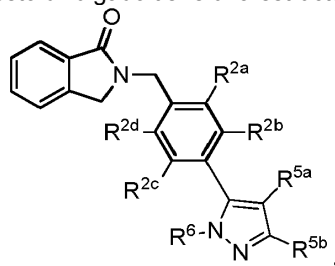
5

[0148] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0149] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

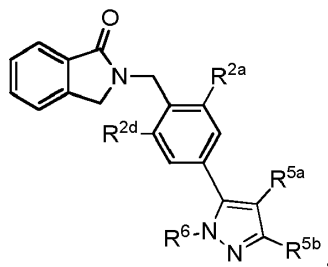


15

donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

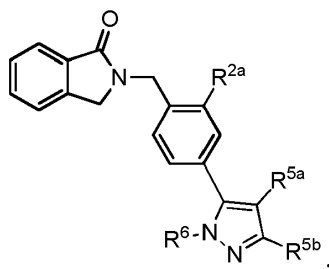
20

[0150] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



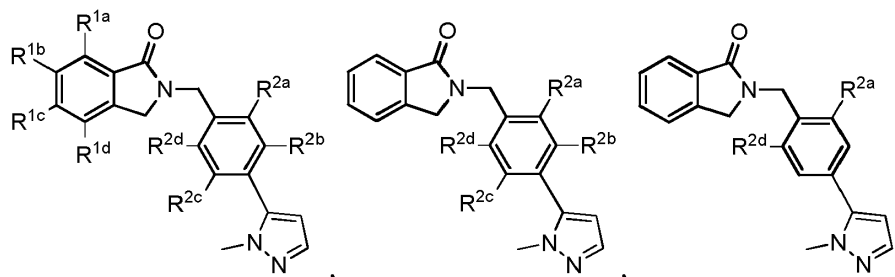
25 donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0151] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

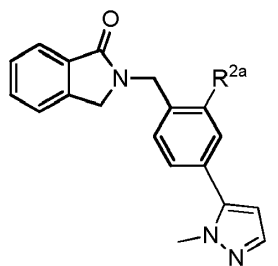


donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0152] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:

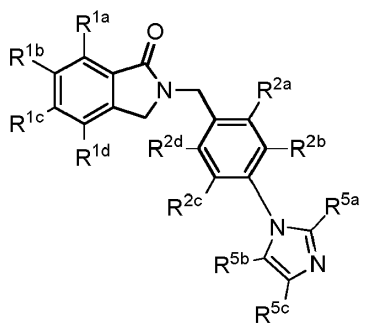


10
o



[0153] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

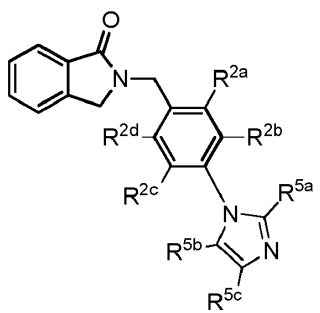
15



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

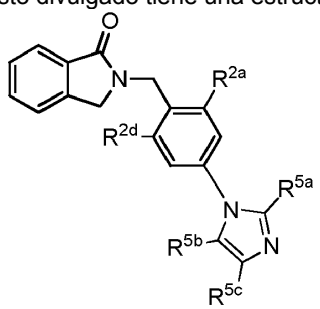
[0154] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

20



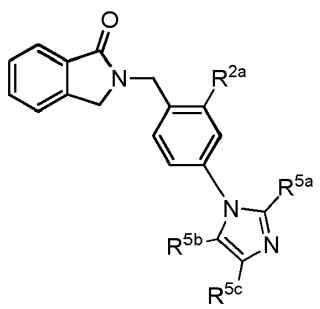
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0155] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0156] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

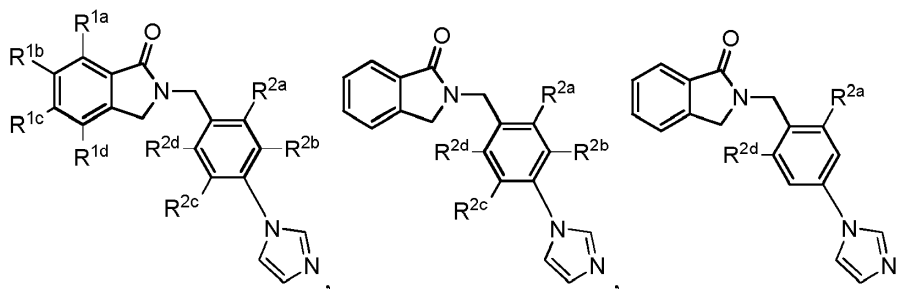


15

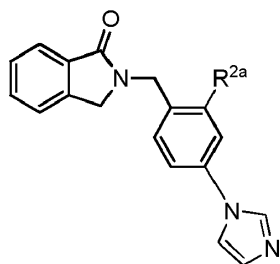
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

20

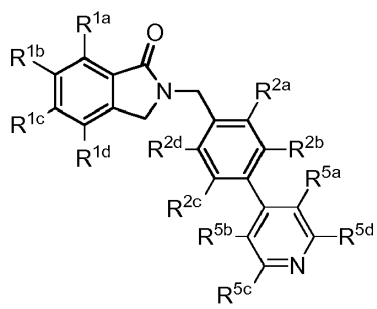
[0157] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:



o

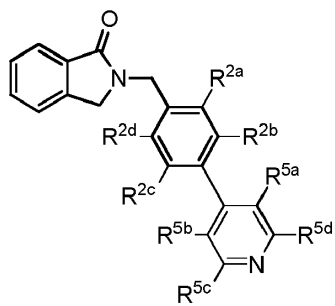


5 **[0158]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



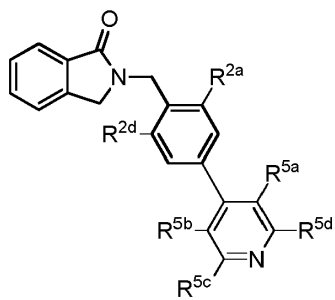
10 donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno.

[0159] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



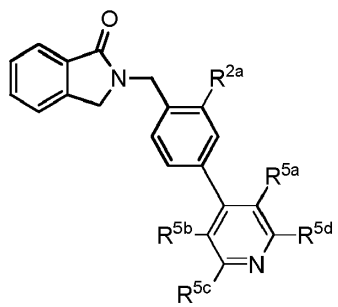
15 donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno.

20 **[0160]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



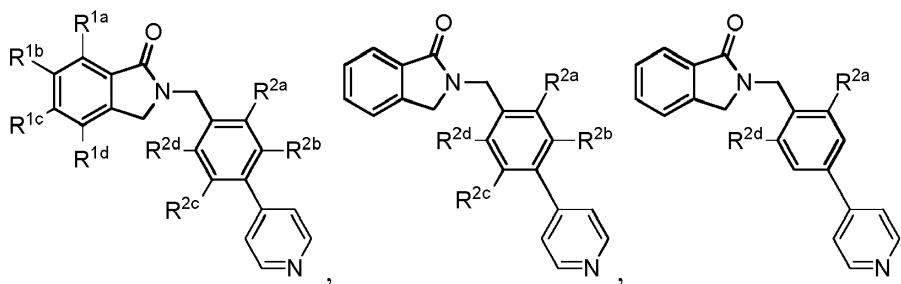
25 donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno.

[0161] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

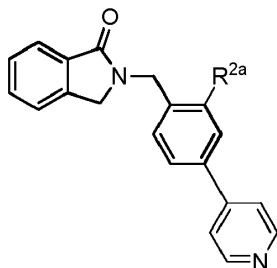


5 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno.

[0162] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se
10 lista a continuación:

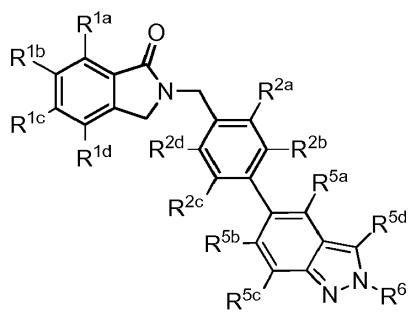


o



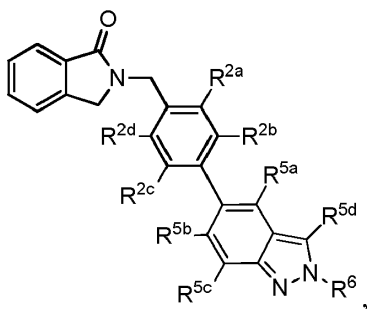
15

[0163] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



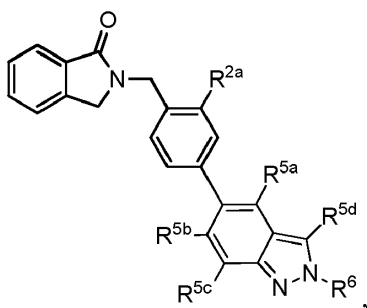
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

25 [0164] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



5 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0165] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

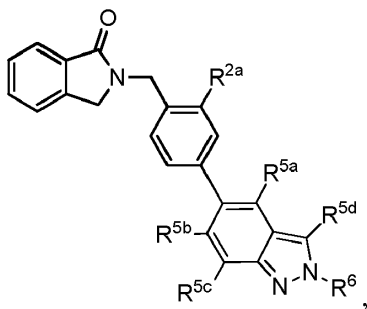


10

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15

[0166] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

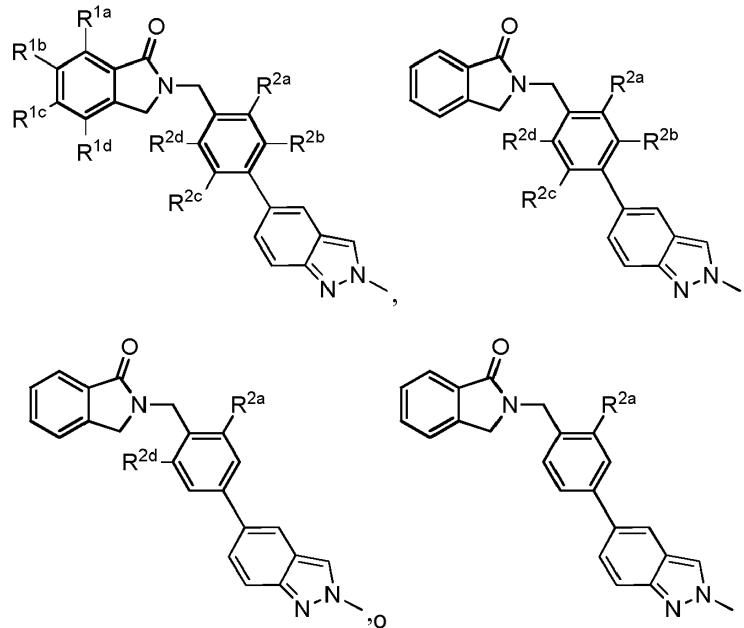


20

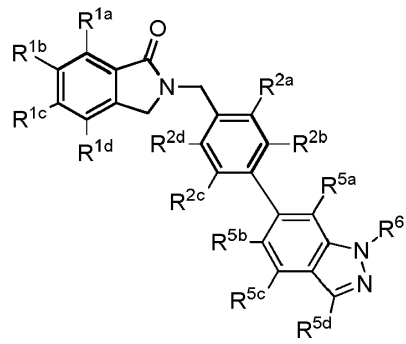
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

25

[0167] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:

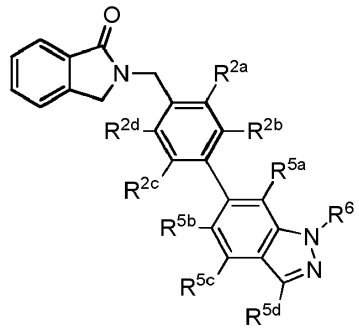


5 [0168] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



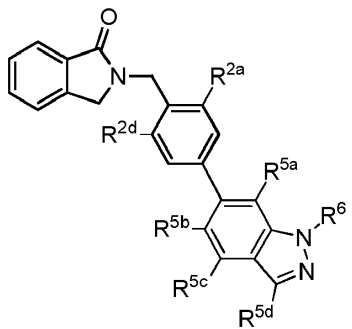
10 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15 [0169] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



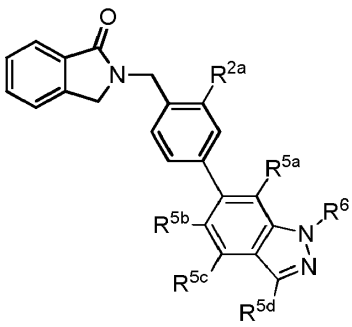
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0170] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



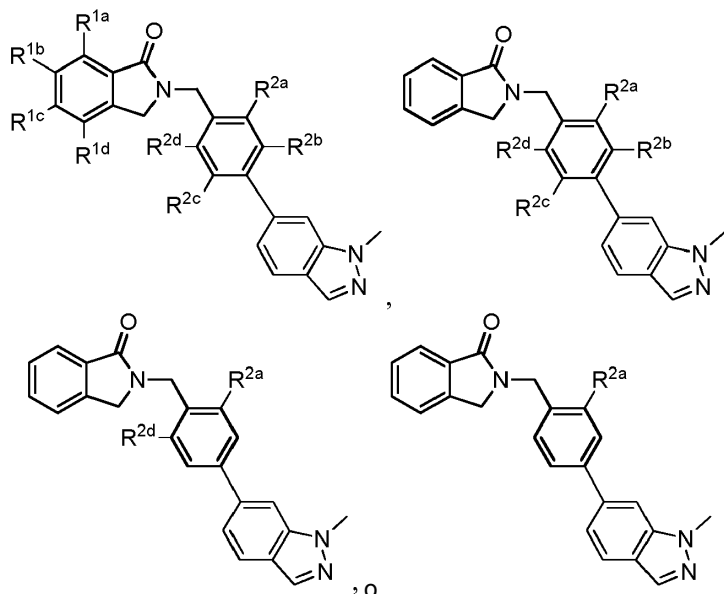
5 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

10 [0171] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

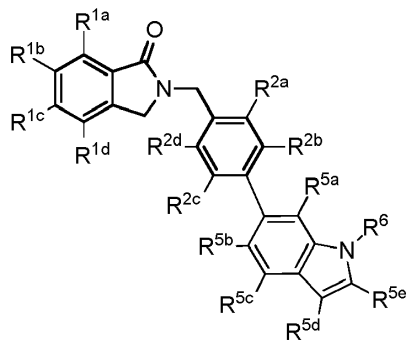


15 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0172] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:

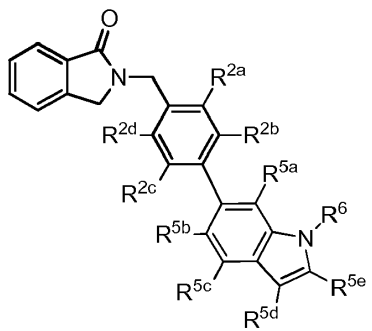


[0173] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



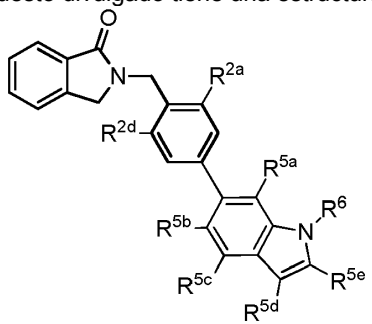
5 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} sean hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

10 [0174] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



15 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} sean hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

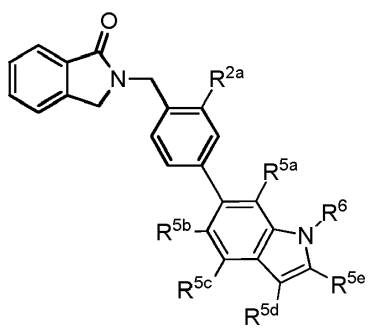
[0175] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



20

25 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} sean hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

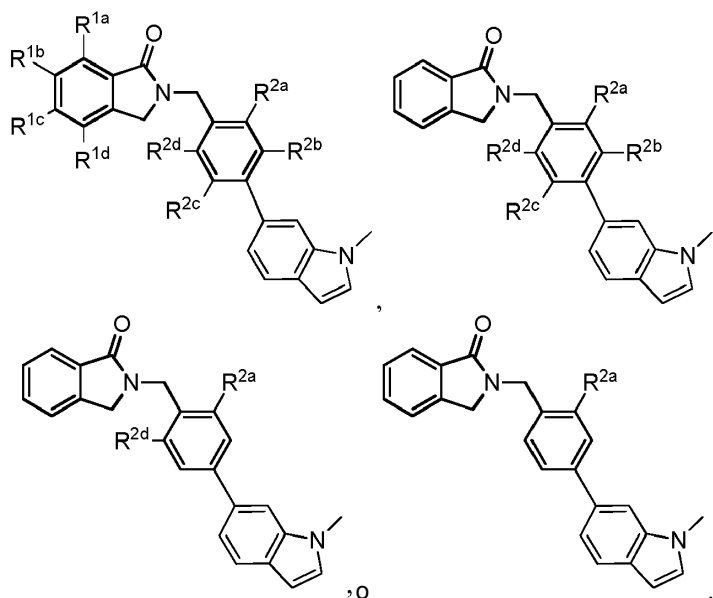
[0176] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y 5 dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} sean hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

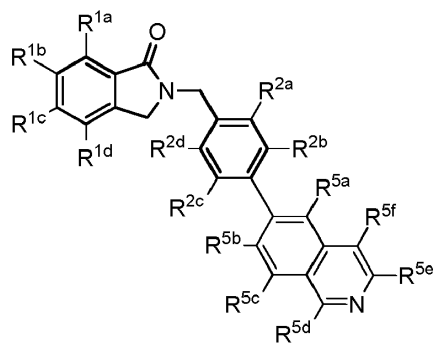
[0177] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:

10



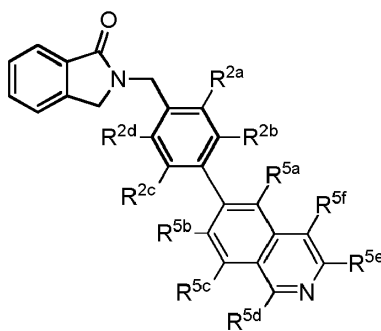
[0178] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

15



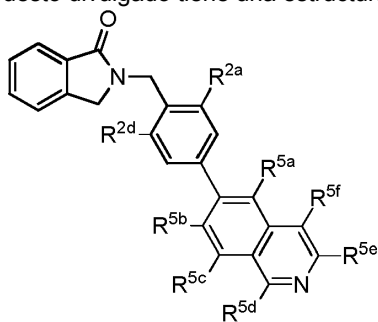
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y 20 dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

[0179] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

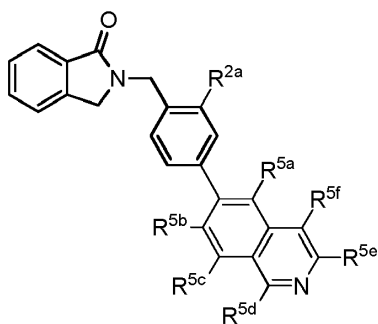
[0180] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

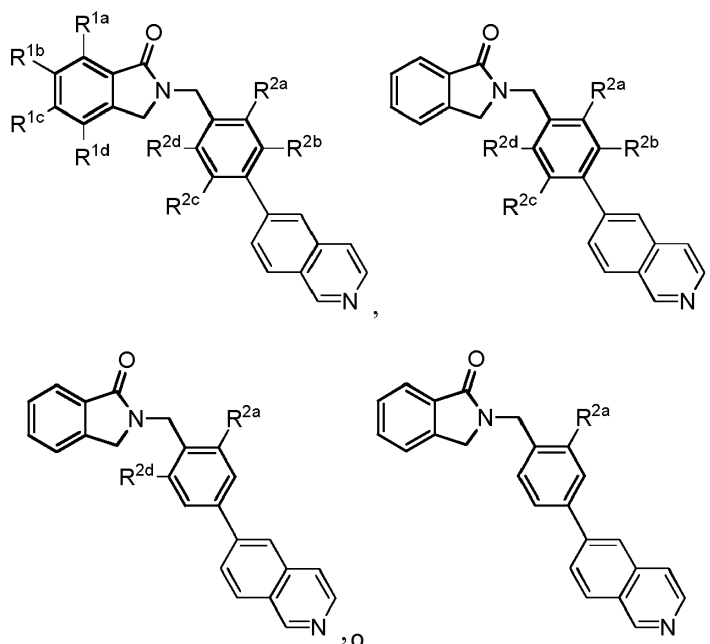
[0181] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

15

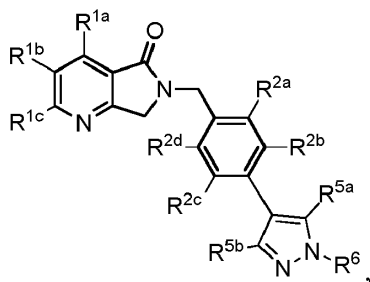


20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

[0182] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula que se lista a continuación:

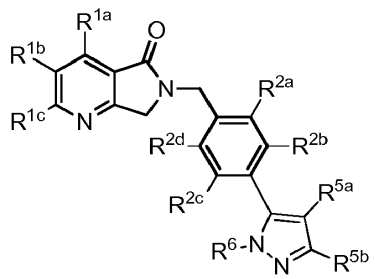


5 **[0183]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



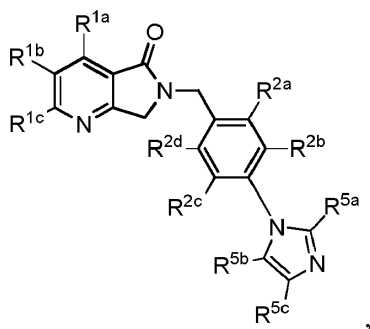
10 donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0184] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



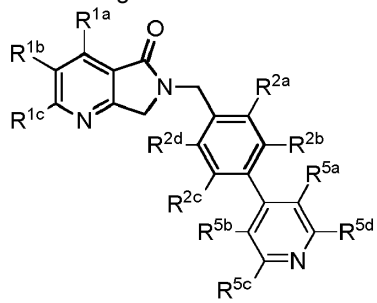
15 donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

20 **[0185]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

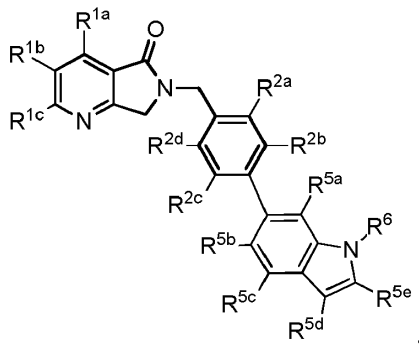
[0186] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno.

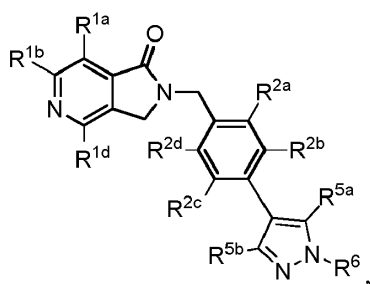
[0187] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

15



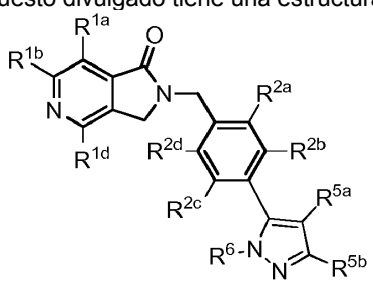
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} sean hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0188] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



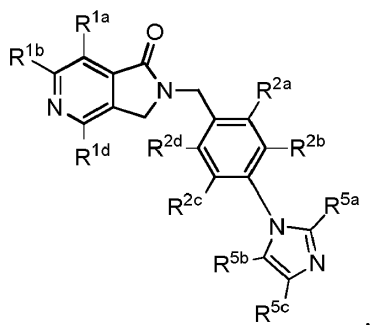
donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y 5 donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0189] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



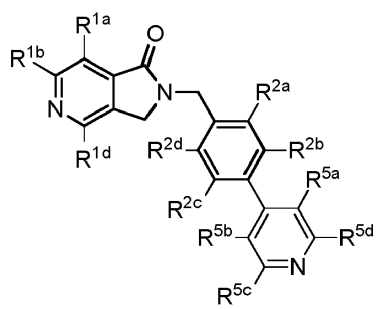
10 donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15 [0190] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

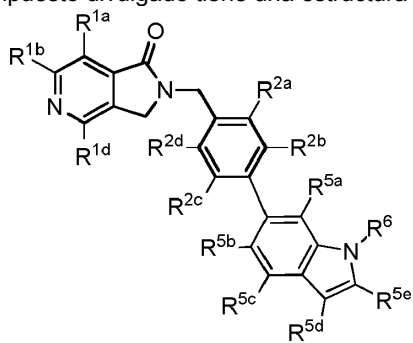
[0191] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



25 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo,

ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno.

[0192] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

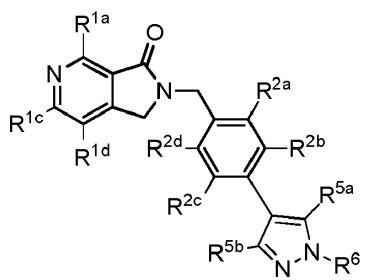


5

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} sean hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

10

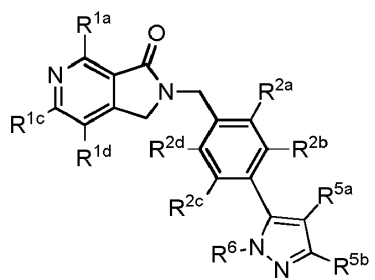
[0193] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



15

donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

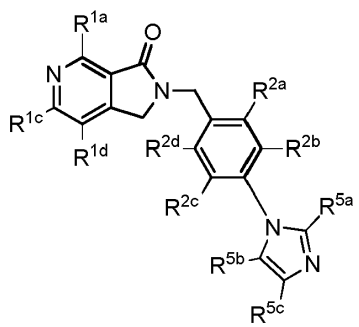
20 **[0194]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

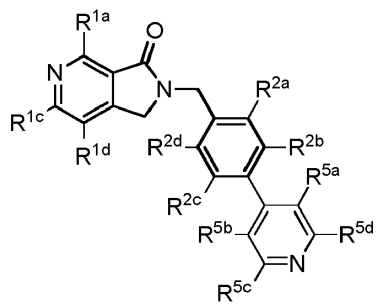
25

[0195] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

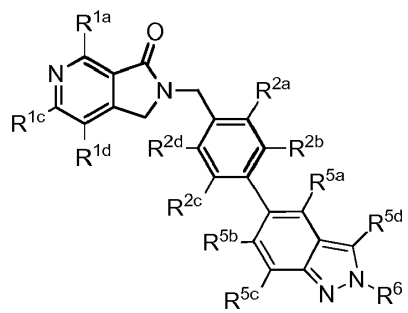
[0196] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10

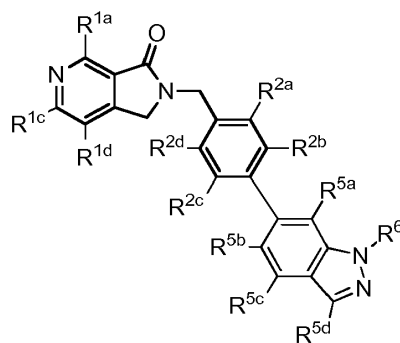
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno.

15 **[0197]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



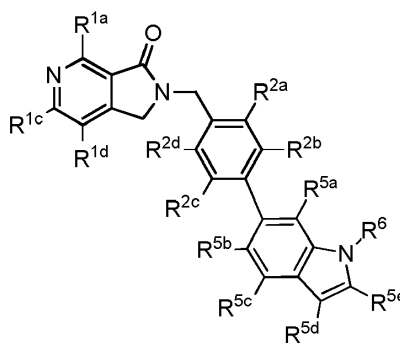
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0198] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0199] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

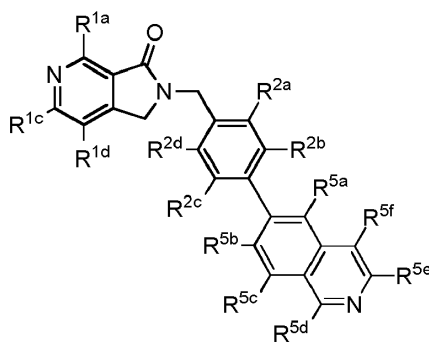


10

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} sean hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15

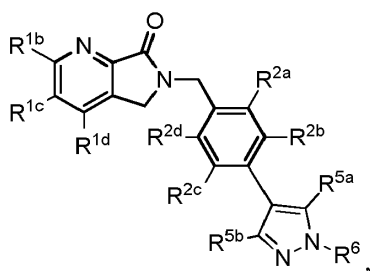
[0200] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



20

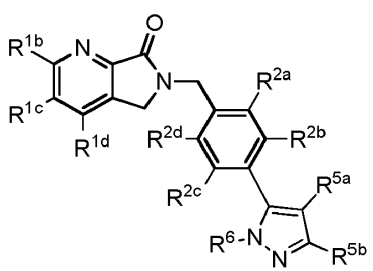
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

[0201] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y 5 donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

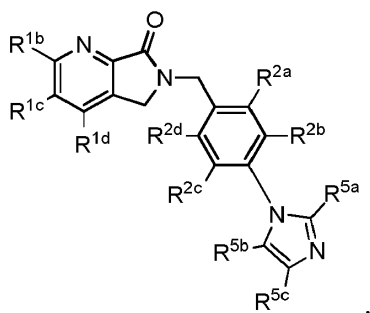
[0202] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10

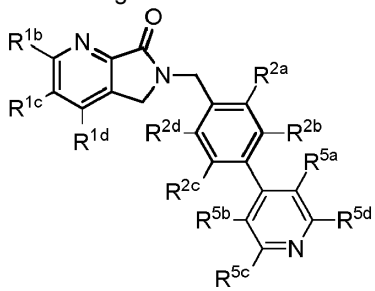
donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15 **[0203]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



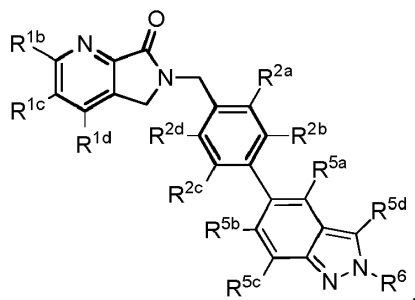
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0204] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



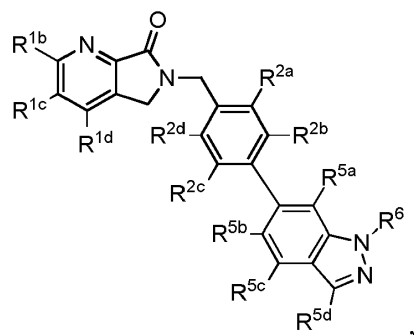
25 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno.

[0205] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



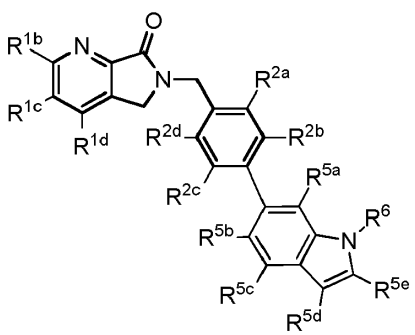
5 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

10 [0206] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



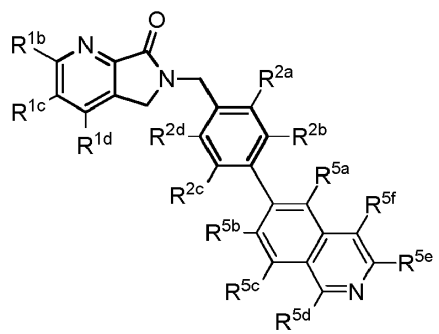
15 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

20 [0207] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



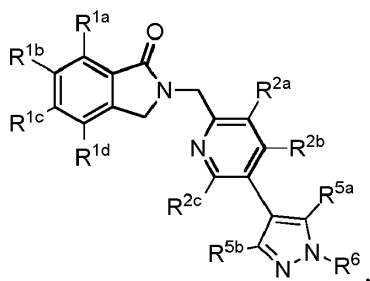
25 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} sean hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0208] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

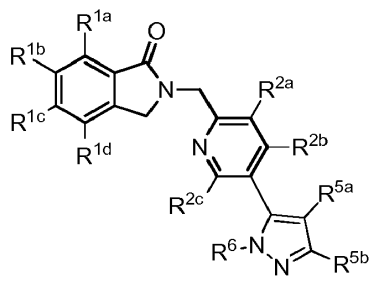
[0209] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10

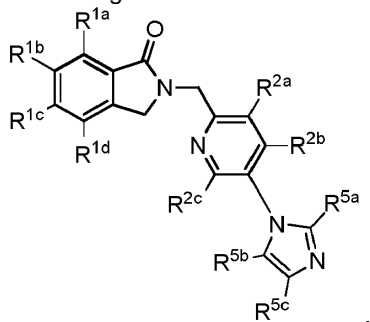
donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15 **[0210]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



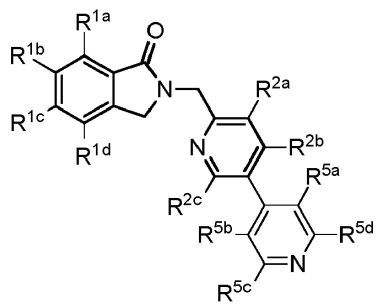
20 donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0211] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



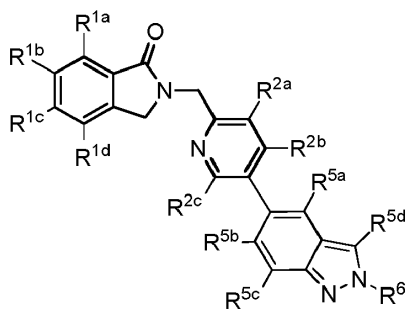
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

5 **[0212]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno.

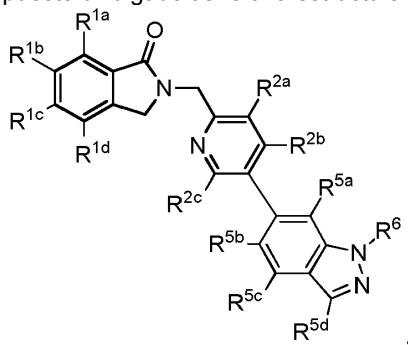
[0213] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



15

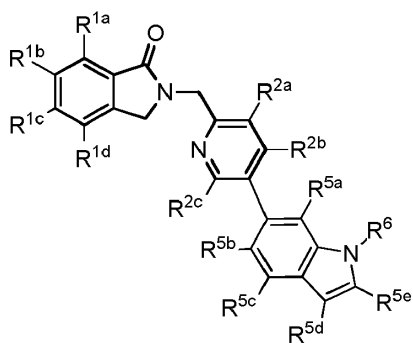
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0214] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



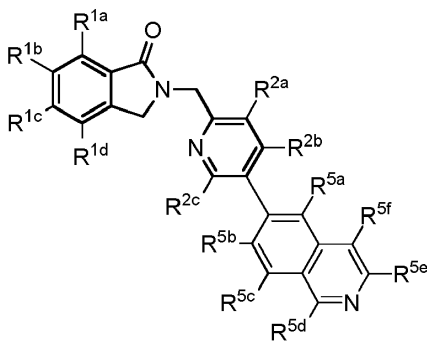
25 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

30 **[0215]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} sean hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0216] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

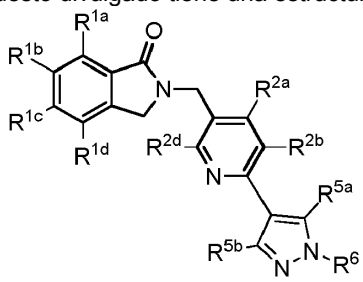


10

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

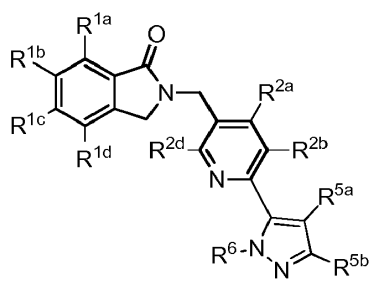
15

[0217] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



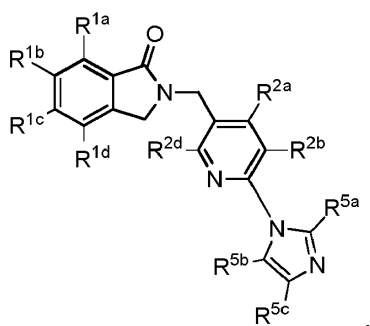
donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0218] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

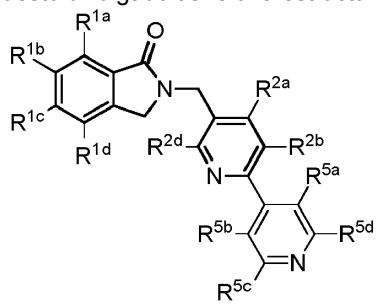
[0219] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10

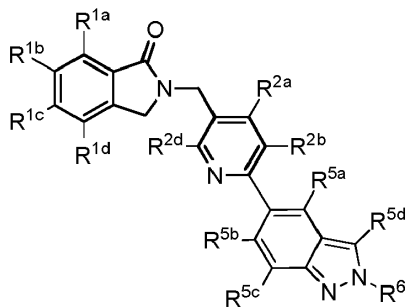
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

15 **[0220]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno.

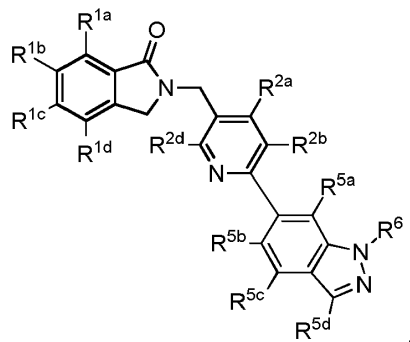
[0221] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

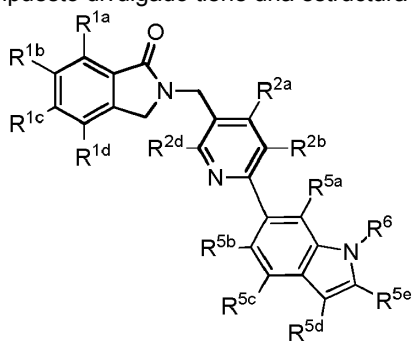
5

[0222] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



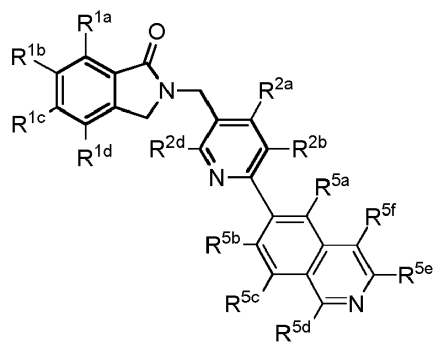
10 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15 **[0223]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , y R^{5e} sean hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

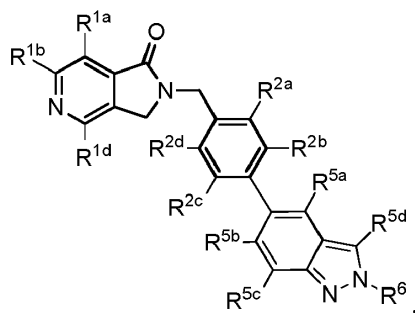
[0224] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



25

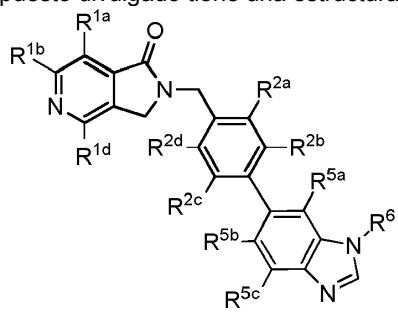
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

[0225] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



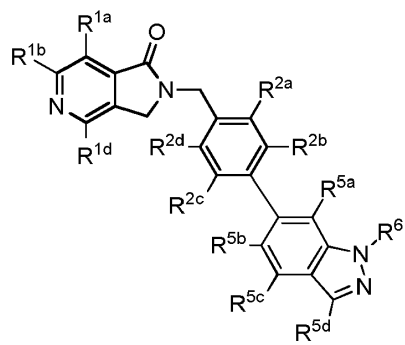
5 donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

10 [0226] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



15 donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0227] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

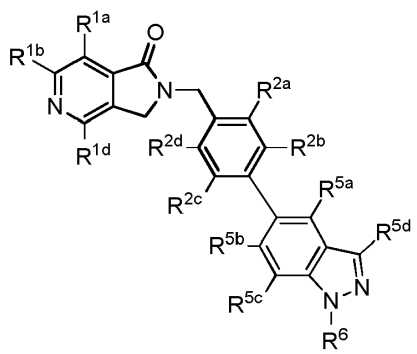


20

donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

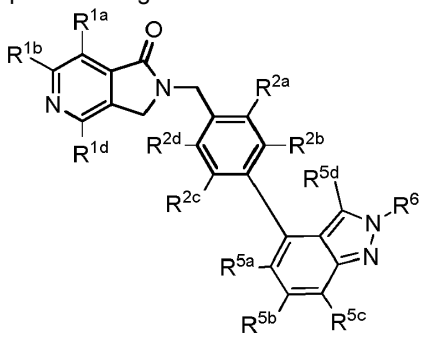
25

[0228] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



5 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0229] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

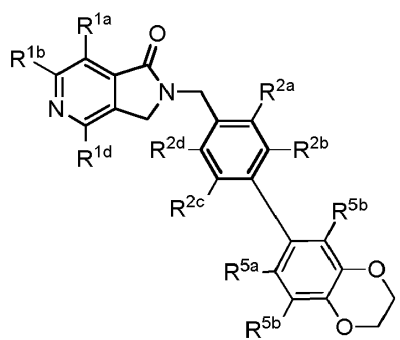


10

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

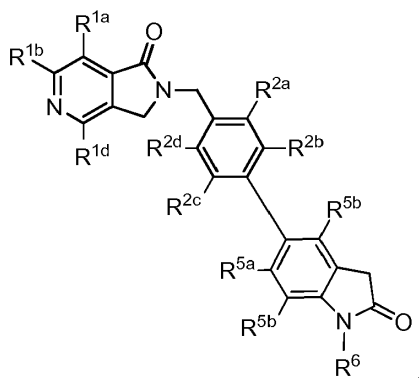
15

[0230] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



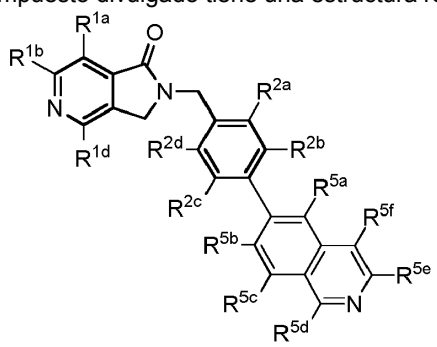
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0231] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

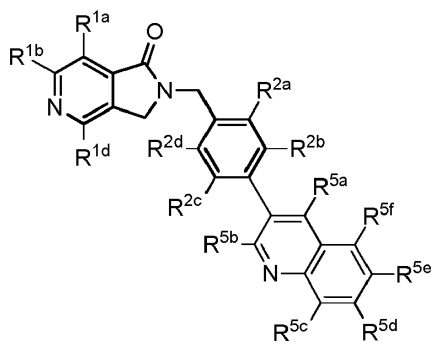
[0232] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

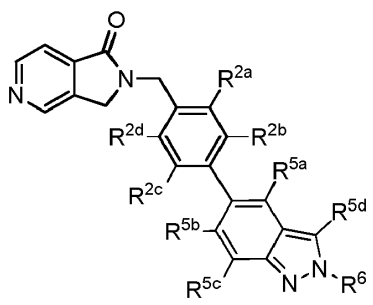
[0233] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

15



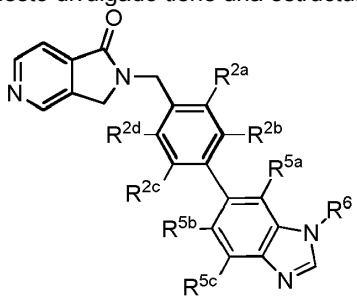
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

[0234] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



5 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

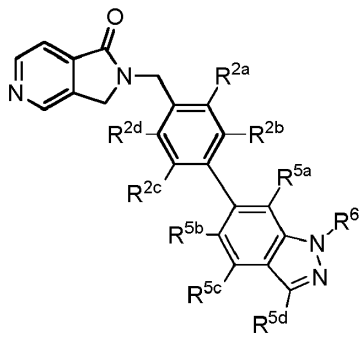
[0235] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10

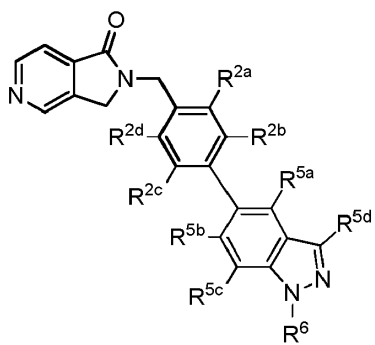
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15 [0236] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



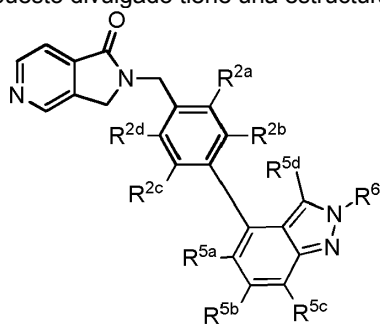
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0237] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0238] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

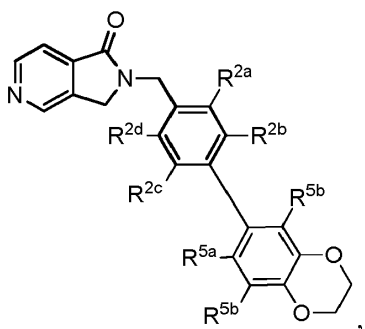


10

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15

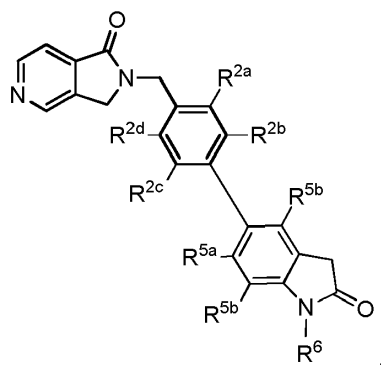
[0239] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



20

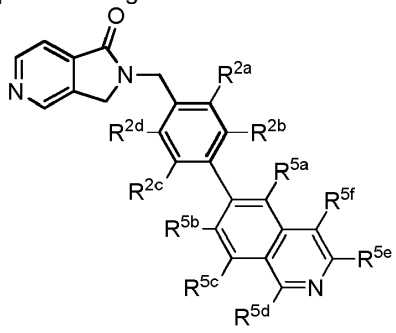
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0240] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

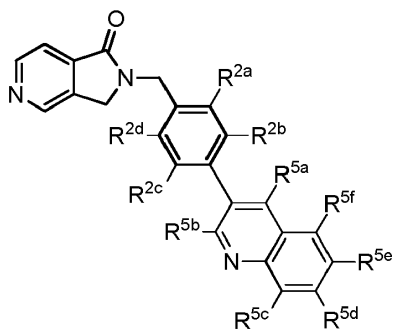
[0241] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

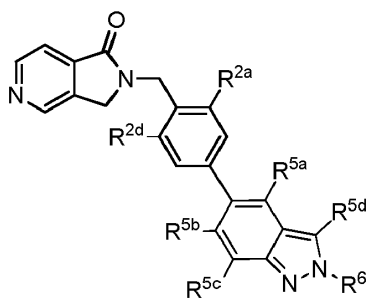
[0242] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

15



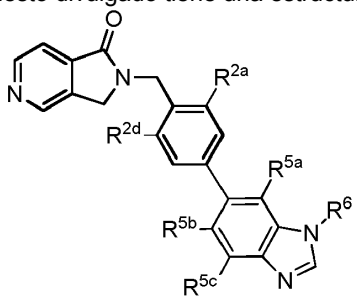
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

[0243] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

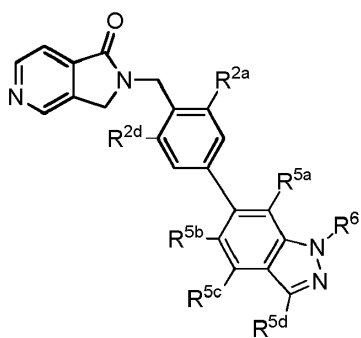
[0244] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10

donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

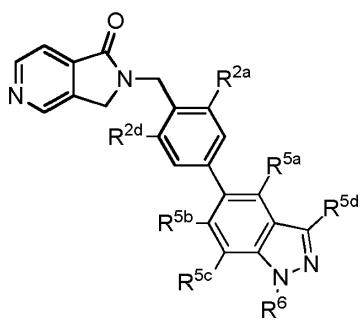
[0245] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



20

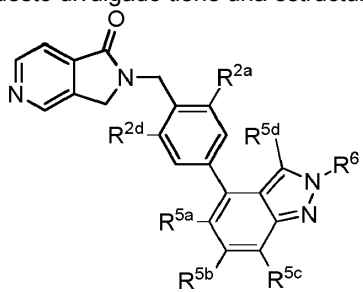
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0246] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0247] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

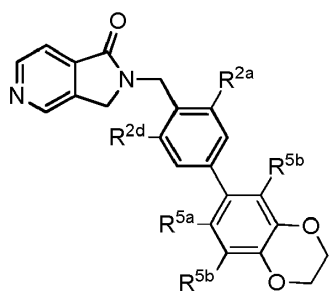


10

donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15

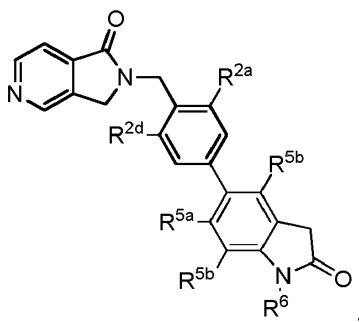
[0248] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



20

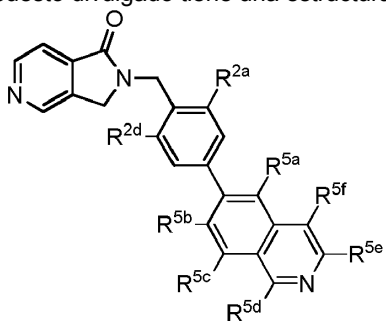
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

25 **[0249]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0250] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

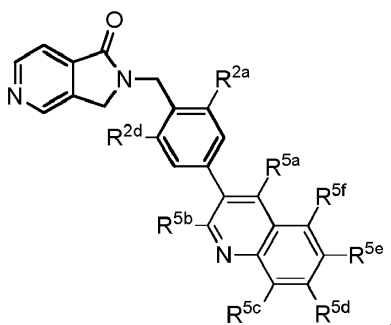


10

donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

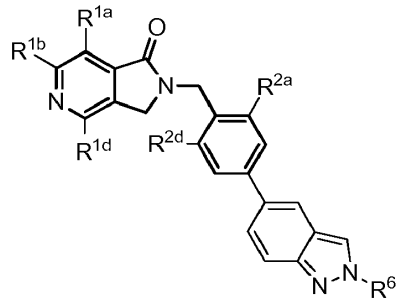
15

[0251] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula



20 donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

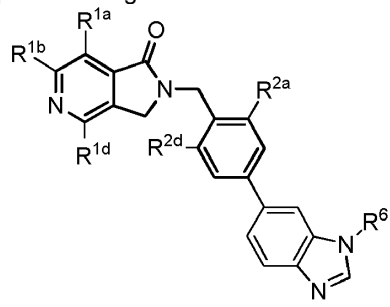
25 **[0252]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

5

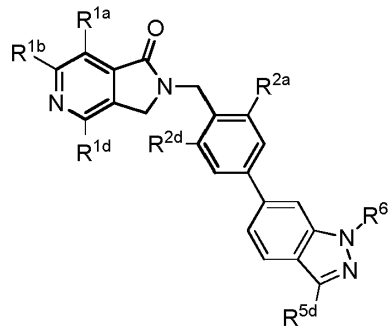
[0253] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

10

[0254] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

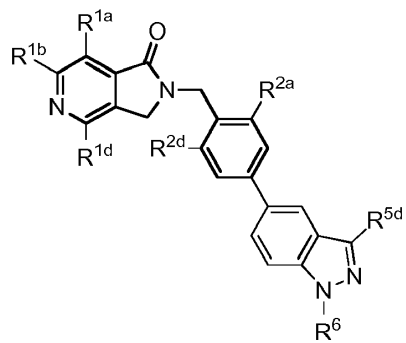


donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde R^{5d} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

15

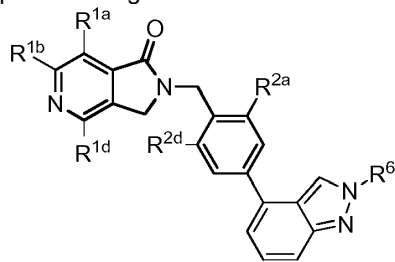
[0255] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

20



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde R^{5d} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

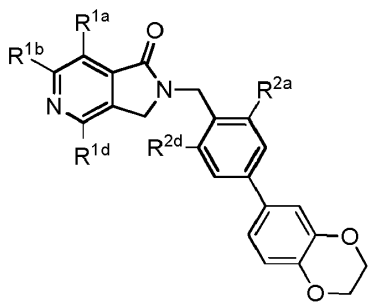
[0256] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



5

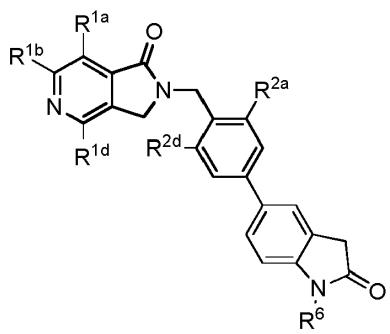
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

10 **[0257]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



15 donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

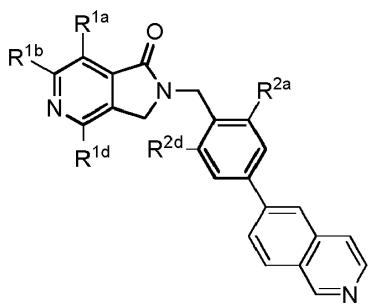
[0258] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



20

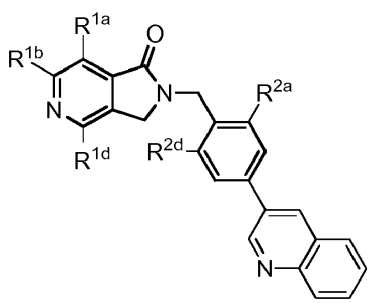
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

25 **[0259]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno.

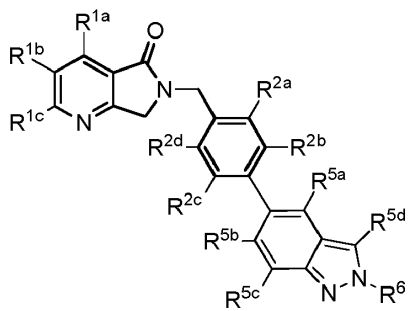
5 **[0260]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno.

10

[0261] Un compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por una fórmula:

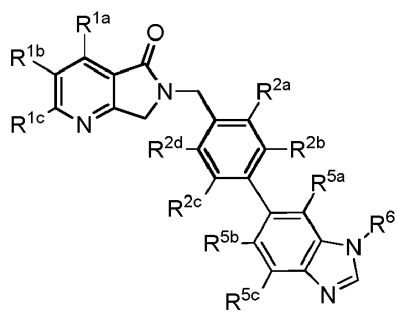


15 donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6;

donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6;

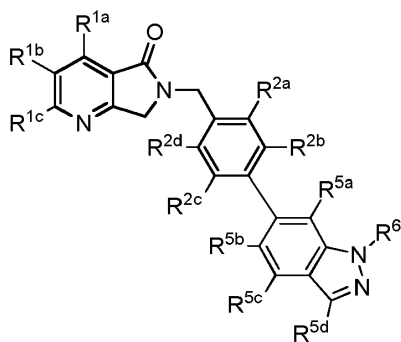
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o una sal farmacéutica del mismo.

[0262] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0263] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

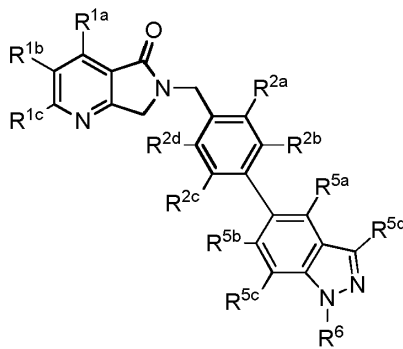


10

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

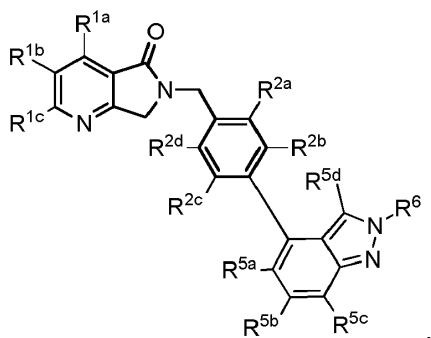
15

[0264] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

25 **[0265]** Un compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por una fórmula:

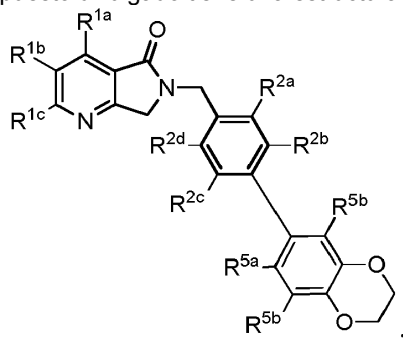


donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6;

donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6;

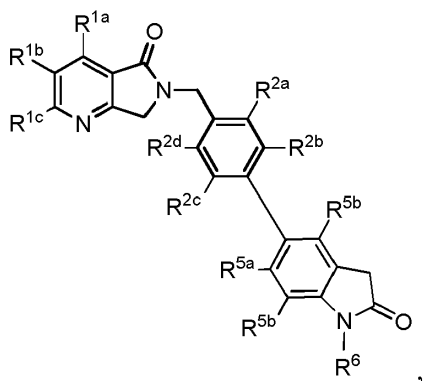
donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0266] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



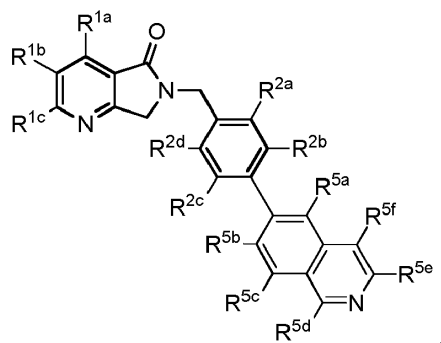
donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0267] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



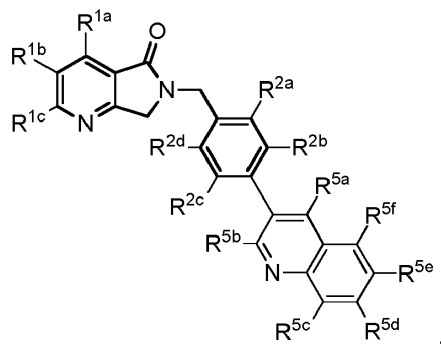
donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0268] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



5 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

[0269] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

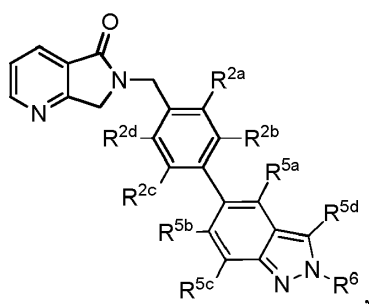


10

15 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

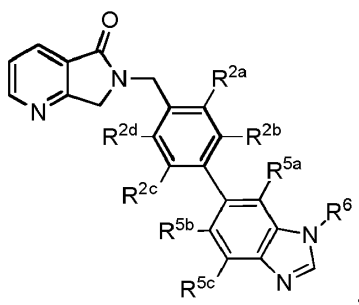
15

[0270] Un compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por una fórmula:



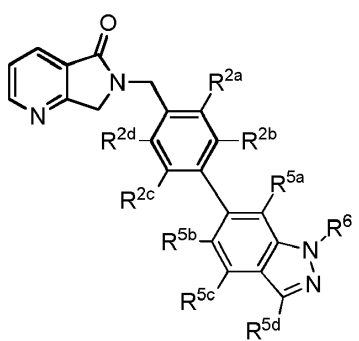
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

25 **[0271]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0272] Un compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por una fórmula:

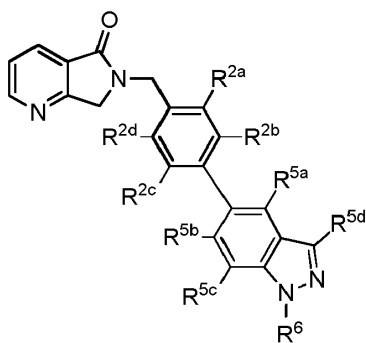


10

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

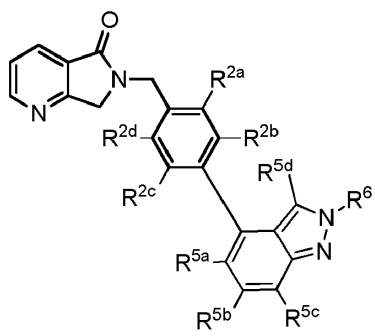
15

[0273] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



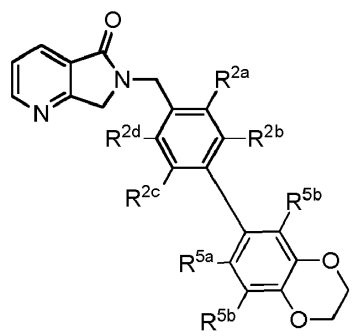
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

25 **[0274]** Un compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por una fórmula:



5 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0275] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

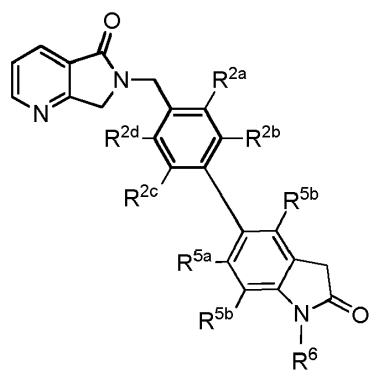


10

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

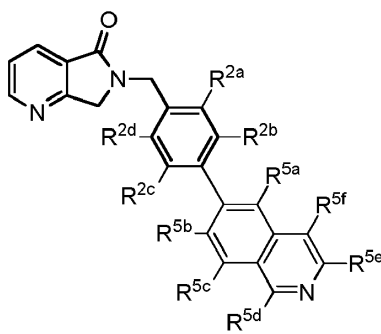
15

[0276] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



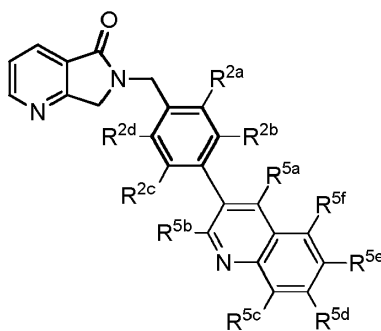
20 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0277] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

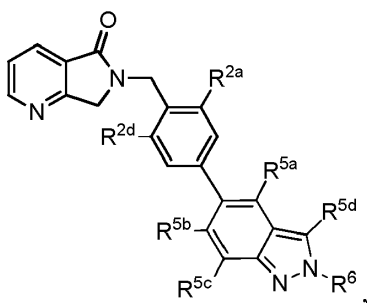
[0278] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10

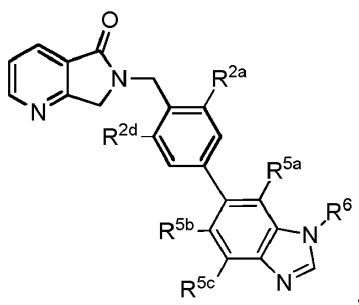
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

15 **[0279]** Un compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por una fórmula:



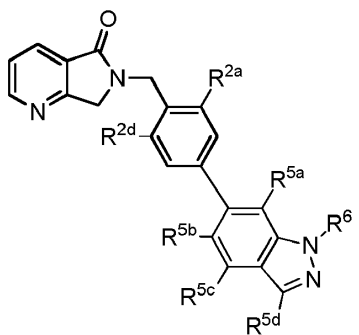
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

25 **[0280]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

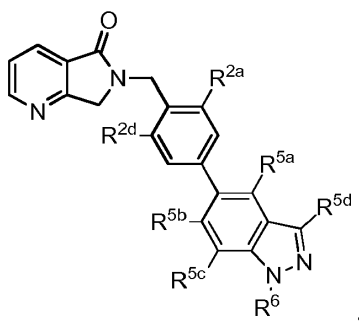
[0281] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10

donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

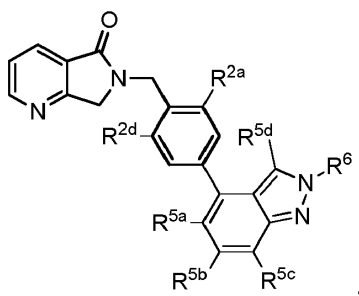
[0282] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



20

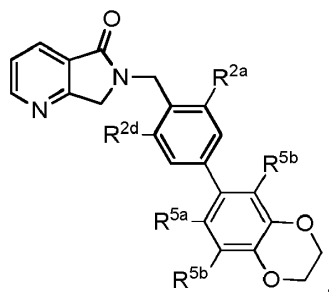
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0283] Un compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por una fórmula:



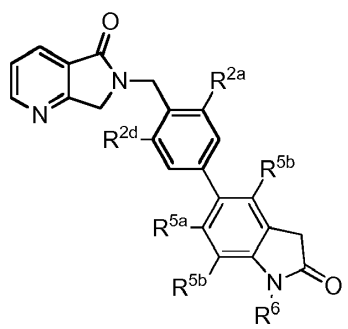
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

10 **[0284]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



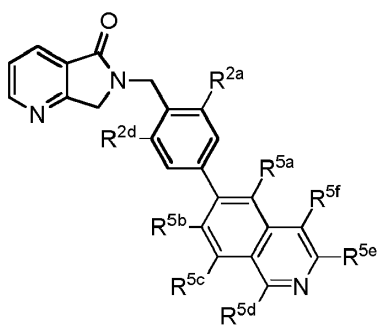
15 donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0285] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



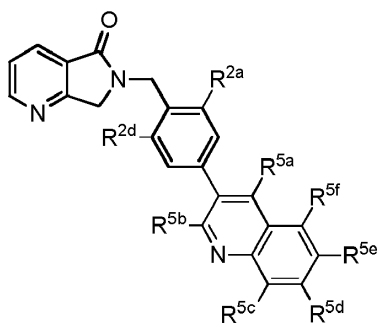
20 donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

25 **[0286]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

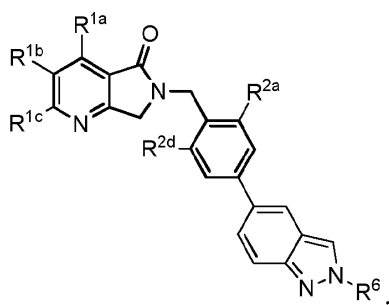
[0287] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



10

donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos tres de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , y R^{5f} sean hidrógeno.

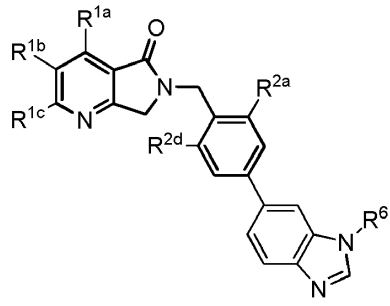
[0288] Un compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por una fórmula:



20

donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

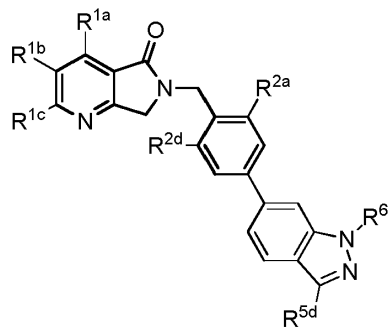
[0289] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

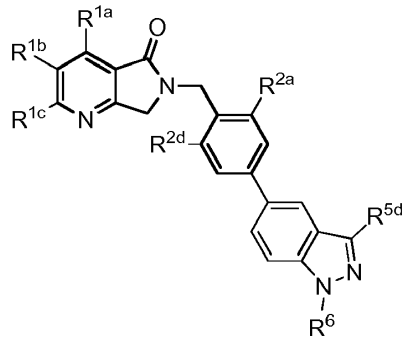
5

[0290] Un compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde R^{5d} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

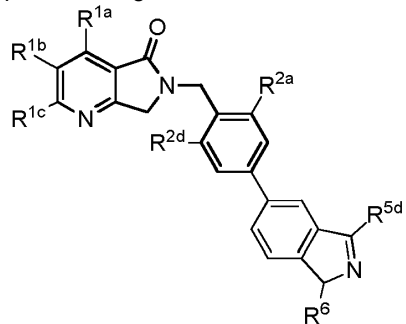
[0291] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



15

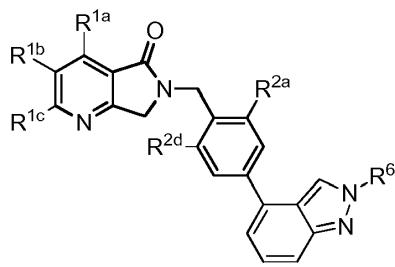
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde R^{5d} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

20 **[0292]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



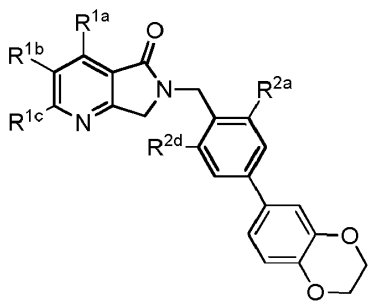
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde R^{5d} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

5 **[0293]** Un compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por una fórmula:



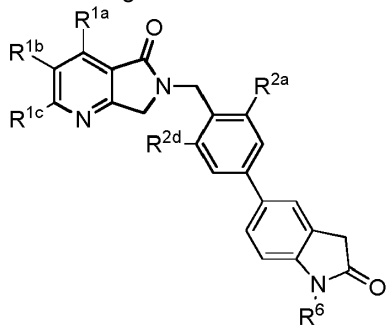
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

[0294] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



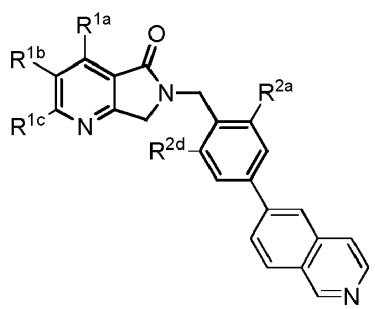
15 donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

20 **[0295]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



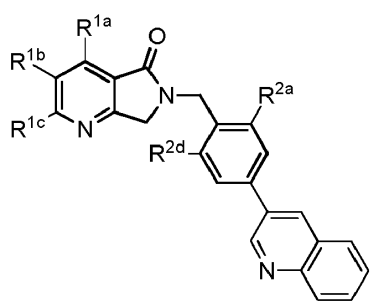
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

25 **[0296]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno.

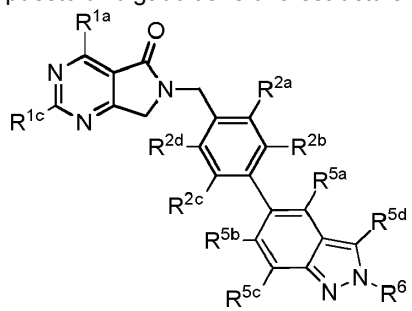
5 **[0297]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno.

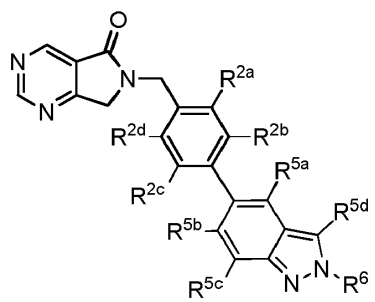
10

[0298] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



15 donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

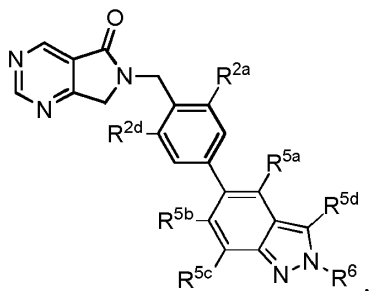
20 **[0299]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



25 donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se

selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0300] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:

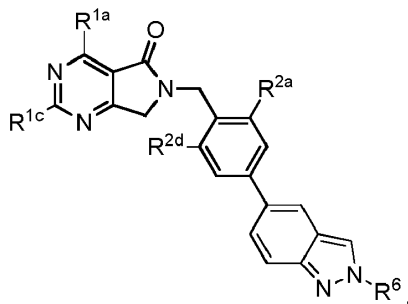


5

donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

10

[0301] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado tiene una estructura representada por una fórmula:



15

donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo.

20 **a. GRUPOS L (POR REFERENCIA)**

[0302] En un aspecto, L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$. En un aspecto adicional, L es $-(C=O)-$. En un aspecto adicional más, L es $-(SO_2)-$. En un aspecto adicional más, L es $-(S=O)-$.

25 En un aspecto adicional, L se selecciona entre $-(C=O)-$ y $-(SO_2)-$. En un aspecto adicional más, L se selecciona entre $-(C=O)-$ y $-(S=O)-$. En un aspecto adicional más, L se selecciona entre $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$.

b. GRUPOS L^2 (POR REFERENCIA)

30 **[0303]** En un aspecto, L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, $-NR^9-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$. En un aspecto adicional, L^2 se selecciona entre $-O-$, NR^9- , $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$. En un aspecto adicional más, L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-NR^9-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$. En un aspecto adicional más, L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$. En otro aspecto adicional más, L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, NR^9- , $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$. En un aspecto adicional más, L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, NR^9- , $-S-$, y $-(SO_2)-$. En un aspecto adicional más, L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, NR^9- , $-S-$, y $-(S=O)-$.

35

[0304] En varios aspectos, L^2 es $-O-$ o $-NR^8-$. En un aspecto adicional, L^2 es $-O-$ o $-S-$. En un aspecto adicional más, L^2 se selecciona entre $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO)-$. En un aspecto adicional más, L^2 se selecciona entre $-O-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO)-$. En otro aspecto adicional más, L^2 se selecciona entre $-O-$, $-S-$, y $-NR^9-$. En un aspecto adicional más, L^2 se selecciona entre $-R^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, y NR^9- . En un aspecto adicional más, L^2 se selecciona entre $-NR^9-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$.

40

[0305] En un aspecto adicional, L^2 es $-O-$. En un aspecto adicional más, L^2 es $-NR^8-$. En un aspecto adicional más, L^2 es $NH-$. En otro aspecto adicional más, L^2 es $-NCH_3-$. En un aspecto adicional más, L^2 es $-CR^{8a}R^{8b}-$. En un aspecto adicional más, L^2 es $-S-$. En otro aspecto adicional más, L^2 es $-(S=O)-$. En un aspecto adicional más, L^2 es $-$

45

(SO₂)-.

c. GRUPOS Q (Q¹, Q², Q³ Y Q⁴) (POR REFERENCIA)

5 **[0306]** En un aspecto, Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N.

[0307] En un aspecto adicional, 0 o 1 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ es N. En un aspecto adicional más, 1 o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ es N. En un aspecto adicional más, 1 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ es N. En un aspecto aún más adicional, 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N. En un aspecto adicional más, cada uno de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ no es N.

[0308] En un aspecto adicional, Q¹ es CR^{1a}; Q² es CR^{1b}; Q³ es CR^{1c}; y Q⁴ es CR^{1d}. En un aspecto adicional más, Q¹ es CR^{1a}; Q² es CR^{1b}; Q³ es CR^{1c}; y Q⁴ es N. En un aspecto adicional más, Q¹ es CR^{1a}; Q² es CR^{1b}; Q³ es N; y Q⁴ es CR^{1d}. En otro aspecto adicional más, Q¹ es CR^{1a}; Q² es N; Q³ es CR^{1c}; y Q⁴ es CR^{1d}. En un aspecto adicional más, Q¹ es N; Q² es CR^{1b}; Q³ es CR^{1c}; y Q⁴ es CR^{1d}.

[0309] En un aspecto adicional, cada uno de Q¹ y Q³ es N; Q² es CR^{1b}; y Q⁴ es CR^{1d}. En otro aspecto adicional más, cada uno de Q¹ y Q² es N; Q³ es CR^{1c}; y Q⁴ es CR^{1d}. En un aspecto adicional más, cada uno de Q¹ y Q⁴ es N; Q² es CR^{1b}; y Q³ es CR^{1c}. En un aspecto adicional más, cada uno de Q² y Q³ es N; Q¹ es CR^{1a}; y Q⁴ es CR^{1d}. En otro aspecto adicional más, cada uno de Q² y Q⁴ es N; Q¹ es CR^{1a}; y Q³ es CR^{1c}. En un aspecto adicional más, cada uno de Q³ y Q⁴ es N; Q¹ es CR^{1a}; y Q² es CR^{1b}.

d. GRUPOS Q (Q⁵, Q⁶, Q⁷ Y Q⁸) (POR REFERENCIA)

25 **[0310]** En un aspecto, Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N.

[0311] En un aspecto adicional, 0 o 1 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ es N. En un aspecto adicional más, 1 o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ es N. En un aspecto adicional más, 1 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ es N. En un aspecto aún más adicional, 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N. En un aspecto adicional más, cada uno de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ no es N.

[0312] En un aspecto adicional, Q⁵ es CR^{2a}; Q⁶ es CR^{2b}; Q⁷ es CR^{2c}; y Q⁸ es CR^{2d}. En un aspecto adicional más, Q⁵ es CR^{2a}; Q⁶ es CR^{2b}; Q⁷ es CR^{2c}; y Q⁸ es N. En un aspecto adicional más, Q⁵ es CR^{2a}; Q⁶ es CR^{2b}; Q⁷ es N; y Q⁸ es CR^{2d}. En un aspecto aún más adicional, Q⁵ es CR^{2a}; Q⁶ es N; Q⁷ es CR^{2c}; y Q⁸ es CR^{2d}. En un aspecto adicional más, Q⁵ es N; Q⁶ es CR^{2b}; Q⁷ es CR^{2c}; y Q⁸ es CR^{2d}.

En un aspecto adicional, cada uno de Q⁵ y Q⁷ es N; Q⁶ es CR^{2b}; y Q⁸ es CR^{2d}. En otro aspecto adicional más, cada uno de Q⁵ y Q⁶ es N; Q⁷ es CR^{2c}; y Q⁸ es CR^{2d}. En un aspecto adicional más, cada uno de Q⁵ y Q⁸ es N; Q⁶ es CR^{2b}; y Q⁷ es CR^{2c}. En un aspecto adicional más, cada uno de Q⁶ y Q⁷ es N; Q⁵ es CR^{2a}; y Q⁸ es CR^{2d}. En un aspecto aún más adicional, cada uno de Q⁶ y Q⁸ es N; Q⁵ es CR^{2a}; y Q⁷ es CR^{2c}. En un aspecto adicional más, cada uno de Q⁷ y Q⁸ es N; Q⁵ es CR^{2a}; y Q⁶ es CR^{2b}.

e. GRUPOS Z¹ Y Z² (POR REFERENCIA)

45 **[0313]** En un aspecto, cada uno de Z¹ y Z² se selecciona independientemente entre Q⁶ o CR⁴, con la condición de que Z¹ y Z² no sean simultáneamente Q⁶ o simultáneamente CR⁴.

[0314] En un aspecto adicional, Z¹ es Q⁶ y Z² es CR⁴. En un aspecto adicional más, Z¹ es CR⁴ y Z² es Q⁶.

f. GRUPOS R¹

50 **[0315]** En un aspecto, cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

55 **[0316]** En un aspecto, cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alquenilo C1-C6, alquínilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8.

60 **[0317]** En un aspecto adicional, cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, alcoxi C1-C3-alquilo C1-C3, alquilamino C1-C3, haloalquil C1-C3-oxi-alquilo C1-C3, polihaloalquil C1-C3-oxi-alquilo C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -

- y polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi C1-C3, alcoxi C1-C3-alquilo C1-C3, haloalquil C1-C3-oxi-alquilo C1-C3, y polihaloalquil C1-C3-oxi-alquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CH(CH_3)(CF_3)$, $-CH_2OCF_3$, $-(CH_2)_2OCF_3$, $-OCH_2CCl_3$, $-CH(CH_3)(CCl_3)$, $-CH_2OCCl_3$, y $-(CH_2)_2OCCl_3$. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, y $-CH_2OCF_3$.
- 10 **[0324]** En un aspecto adicional, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-F$, $-Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, y $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-F$, $-Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, y $-N(CH_3)_2$.
- 15 **[0325]** En un aspecto adicional, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, y $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, y $-N(CH_3)_2$.
- 20 **[0326]** En un aspecto adicional, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, y $-CCl_3$. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-CCl_3$.
- 25 **[0327]** En un aspecto adicional, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-F$, $-Cl$, $-Br$, y $-I$. En un aspecto aún más adicional, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-F$, y $-Cl$. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, es hidrógeno.
- 30 **[0328]** En un aspecto adicional, R^{1a} , cuando está presente, se selecciona entre hidrógeno, $-F$, y $-Cl$. En un aspecto adicional más, R^{1a} , cuando está presente, es hidrógeno. En un aspecto adicional más, R^{1a} , cuando está presente, es $-F$. En un aspecto aún más adicional, R^{1a} , cuando está presente, es $-Cl$.
- 35 **[0329]** En un aspecto adicional, R^{1b} , cuando está presente, se selecciona entre hidrógeno, $-F$, y $-Cl$. En un aspecto adicional más, R^{1b} , cuando está presente, es hidrógeno. En un aspecto adicional más, R^{1b} , cuando está presente, es $-F$. En un aspecto aún más adicional, R^{1b} , cuando está presente, es $-Cl$.
- 40 **[0330]** En un aspecto adicional, R^{1c} , cuando está presente, se selecciona entre hidrógeno, $-F$, y $-Cl$. En un aspecto adicional más, R^{1c} , cuando está presente, es hidrógeno. En un aspecto adicional más, R^{1c} , cuando está presente, es $-F$. En un aspecto aún más adicional, R^{1c} , cuando está presente, es $-Cl$.
- 45 **[0331]** En un aspecto adicional, R^{1d} , cuando está presente, se selecciona entre hidrógeno, $-F$, y $-Cl$. En un aspecto adicional más, R^{1d} , cuando está presente, es hidrógeno. En un aspecto adicional más, R^{1d} , cuando está presente, es $-F$. En un aspecto aún más adicional, R^{1d} , cuando está presente, es $-Cl$.

50 g. GRUPOS R^2

- [0332]** En un aspecto, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6.
- 55 **[0333]** En un aspecto, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6.
- 60 **[0334]** En un aspecto adicional, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, alcoxi C1-C3-alquilo C1-C3, alquilamino C1-C3, haloalquil C1-C3-oxi-alquilo C1-C3, polihaloalquil C1-C3-oxi-
- 65

[0340] En un aspecto adicional, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi C1-C3, alcoxi C1-C3-alquilo C1-C3, haloalquil C1-C3-oxi-alquilo C1-C3, y polihaloalquil C1-C3-oxi-alquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CH(CH_3)(CF_3)$, $-CH_2OCF_3$, $-(CH_2)_2OCF_3$, $-OCH_2CCl_3$, $-CH(CH_3)(CCl_3)$, $-CH_2OCCl_3$, y $-(CH_2)_2OCCl_3$. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, y $-CH_2OCF_3$.

[0341] En un aspecto adicional, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-F$, $-Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, y $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-F$, $-Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, y $-N(CH_3)_2$.

[0342] En un aspecto adicional, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, y $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, y $-N(CH_3)_2$.

[0343] En un aspecto adicional, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, y $-CCl_3$. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-CCl_3$.

[0344] En un aspecto adicional, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-F$, $-Cl$, $-Br$, y $-I$. En un aspecto aún más adicional, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-F$, y $-Cl$. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, es hidrógeno.

[0345] En un aspecto adicional, R^{2a} , cuando está presente, se selecciona entre hidrógeno, $-F$, y $-Cl$. En un aspecto adicional más, R^{2a} , cuando está presente, es hidrógeno. En un aspecto adicional más, R^{2a} , cuando está presente, es $-F$. En un aspecto aún más adicional, R^{2a} , cuando está presente, es $-Cl$.

[0346] En un aspecto adicional, R^{2b} , cuando está presente, se selecciona entre hidrógeno, $-F$, y $-Cl$. En un aspecto adicional más, R^{2b} , cuando está presente, es hidrógeno. En un aspecto adicional más, R^{2b} , cuando está presente, es $-F$. En un aspecto aún más adicional, R^{2b} , cuando está presente, es $-Cl$.

[0347] En un aspecto adicional, R^{2c} , cuando está presente, se selecciona entre hidrógeno, $-F$, y $-Cl$. En un aspecto adicional más, R^{2c} , cuando está presente, es hidrógeno. En un aspecto adicional más, R^{2c} , cuando está presente, es $-F$. En un aspecto aún más adicional, R^{2c} , cuando está presente, es $-Cl$.

[0348] En un aspecto adicional, R^{2d} , cuando está presente, se selecciona entre hidrógeno, $-F$, y $-Cl$. En un aspecto adicional más, R^{2d} , cuando está presente, es hidrógeno. En un aspecto adicional más, R^{2d} , cuando está presente, es $-F$. En un aspecto aún más adicional, R^{2d} , cuando está presente, es $-Cl$.

h. GRUPOS R^3

[0349] En un aspecto, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, cada uno de R^{3a} y R^{3b} es hidrógeno.

[0350] En un aspecto adicional, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre $-CH_2CH_3$, $-CHF$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, y $-CH_2CCl_3$. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre $-CH_3$, $-CF_3$, y $-CCl_3$.

[0351] En un aspecto adicional, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, y -CH₂CCl₃. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -CH₃, -CF₃, y -CCl₃.

[0352] En un aspecto adicional, R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6. En un aspecto adicional más, R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} se selecciona entre hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, y -CH₂CCl₃. En otro aspecto adicional más, R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} se selecciona entre hidrógeno, -CH₃, -CF₃, y -CCl₃.

i. GRUPOS R⁴

[0353] En un aspecto, R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹. En un aspecto adicional, R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, y -L²-Ar². En un aspecto adicional más, R⁴ se selecciona entre Ar¹ y -L²-Ar¹. En otro aspecto adicional más, R⁴ se selecciona entre Ar² y -L²-Ar². En un aspecto adicional más, R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², y Cy¹. En un aspecto adicional más, R⁴ se selecciona entre Ar¹ y Ar².

[0354] En varios aspectos, R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -O-Ar¹, -O-Ar², y Cy¹. En un aspecto adicional, R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -O-Ar¹, y -O-Ar². En un aspecto adicional más, R⁴ se selecciona entre Ar¹ y -O-Ar¹. En otro aspecto adicional más, R⁴ se selecciona entre Ar² y -O-Ar².

[0355] En varios aspectos, R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², NR⁸-Ar¹, NR⁸-Ar², y Cy¹. En un aspecto adicional, R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -NR⁸-Ar¹, y -NR⁸-Ar². En un aspecto adicional más, R⁴ se selecciona entre Ar¹ y -NR⁸-Ar¹. En otro aspecto adicional más, R⁴ se selecciona entre Ar² y -NR⁸-Ar².

[0356] En un aspecto adicional, R⁴ es Ar¹. En un aspecto adicional más, R⁴ es Ar². En un aspecto adicional más, R⁴ es -L²-Ar¹. En otro aspecto adicional más, R⁴ es -L²-Ar². En un aspecto adicional más, R⁴ es Cy¹.

j. GRUPOS R⁵

[0357] En un aspecto, cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional, cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *tert*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -CI₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂CI₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂CI₃, NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, N(CH₃)CH(CH₃)₂, y -N(CH₂CH₃)₂. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a} y R^{5b} es hidrógeno.

[0358] En un aspecto adicional, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-

- C3, polihaloalquilo C1-C3, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -Cl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂Cl₃, NHCH₃, NHCH₂CH₃, NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₃CH₃, NH(CH₂)₄CH₃, N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, N(CH₃)CH(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂). En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₃CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, N(CH₃)CH(CH₃)₂, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂). En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂.

20

- [0359]** En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, -NH₂, metilo, etilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂F, -CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, NHCH₃, y N(CH₃)₂. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, metilo, -OCH₃, -CF₃, -CCl₃, NHCH₃, y N(CH₃)₂. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} es hidrógeno.

25

- [0360]** En un aspecto adicional, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} es hidrógeno. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} es hidrógeno. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -Cl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂Cl₃, NHCH₃, NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, N(CH₃)CH(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂), con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₃CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, N(CH₃)CH(CH₃)₂, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂), con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₃CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -NHCH₃, y N(CH₃)₂, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -F, -Cl, metilo, -OCH₃, -CF₃, -CCl₃, NHCH₃, y -N(CH₃)₂, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno.

60

- [0361]** En un aspecto adicional, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos dos de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, y R^{5e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, y R^{5e} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3, con la condición de que al menos dos de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, y R^{5e}

65

entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, y 2,3-dimetilpentan-2-ilo. En un aspecto adicional más, R⁶ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, y *terc*-butilo. En otro aspecto adicional más, R⁶ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo. En un aspecto adicional más, R⁶ se selecciona entre hidrógeno y metilo. En un aspecto adicional más, R⁶ es hidrógeno. En otro aspecto adicional más, R⁶ es metilo. En un aspecto adicional más, R⁶ es etilo.

1. GRUPOS R⁷ (POR REFERENCIA)

10 **[0364]** En un aspecto, cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, cada uno de R^{7a} y R^{7b} es hidrógeno.

[0365] En un aspecto adicional, cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, y -CH₂CCl₃. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre -CH₃, -CF₃, y -CCl₃.

20 **[0366]** En un aspecto adicional, cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, y -CH₂CCl₃. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -CH₃, -CHF₃, y -CCl₃.

25

[0367] En un aspecto adicional, R^{7a} es hidrógeno y R^{7b} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6. En un aspecto adicional más, R^{7a} es hidrógeno y R^{7b} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, R^{7a} es hidrógeno y R^{7b} se selecciona entre hidrógeno, -CHF₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, y -CH₂CCl₃. En otro aspecto adicional más, R^{7a} es hidrógeno y R^{7b} se selecciona entre hidrógeno, -CH₃, -CF₃, y -CCl₃.

30

m. GRUPOS R⁸ (POR REFERENCIA)

35 **[0368]** En un aspecto, cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, cada uno de R^{8a} y R^{8b} es hidrógeno.

[0369] En un aspecto adicional, cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, y -CH₂CCl₃. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre -CH₃, -CF₃, y -CCl₃.

40

45 **[0370]** En un aspecto adicional, cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, y -CH₂CCl₃. En otro aspecto adicional más, cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, CH₃, -CF₃, y -CCl₃.

50

[0371] En un aspecto adicional, R^{8a} es hidrógeno y R^{8b} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6. En un aspecto adicional más, R^{8a} es hidrógeno y R^{8b} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3. En un aspecto adicional más, R^{8a} es hidrógeno y R^{8b} se selecciona entre hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, y -CH₂CCl₃. En otro aspecto adicional más, R^{8a} es hidrógeno y R^{8b} se selecciona entre hidrógeno, -CH₃, -CF₃, y -CCl₃.

55

n. GRUPOS R⁹ (POR REFERENCIA)

60 **[0372]** En un aspecto, R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R⁹ es hidrógeno. En un aspecto adicional más, R⁹ es metilo.

[0373] En varios aspectos, R⁹ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, y 2,3-dimetilbutan-2-ilo. En un aspecto adicional, R⁹ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo,

65

y *terc*-butilo. En un aspecto adicional más, R⁹ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, e isopropilo. En un aspecto adicional más, R⁹ se selecciona entre hidrógeno, hidrógeno, metilo, y etilo. En otro aspecto adicional más, R⁹ se selecciona entre hidrógeno, hidrógeno y etilo.

5 o. GRUPOS AR¹ (POR REFERENCIA)

[0374] En un aspecto, Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional, Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y Ar¹ está sin sustituir.

[0375] En un aspecto adicional, Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -Cl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂Cl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂).

[0376] En un aspecto adicional, Ar¹ es fenilo; y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -Cl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂Cl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂).

[0377] En un aspecto adicional, Ar¹ es indenilo; y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -Cl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂Cl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂).

[0378] En un aspecto adicional, Ar¹ es naftalenilo; y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -Cl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂Cl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂).

[0379] En un aspecto adicional, Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, y -N(CH₂CH₃)₂.

[0380] En un aspecto adicional, Ar¹ es fenilo; y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl,

[0405] En un aspecto adicional, Ar¹ es naftalen-1-ilo; y Ar¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, Ar¹ es naftalen-1-ilo; y Ar¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, Ar¹ es naftalen-1-ilo; y Ar¹ está sin sustituir.

[0406] En un aspecto adicional, Ar¹ es naftalen-2-ilo; y Ar¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, Ar¹ es naftalen-2-ilo; y Ar¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, Ar¹ es naftalen-2-ilo; y Ar¹ está sin sustituir.

15 p. GRUPOS AR² (POR REFERENCIA)

[0407] En un aspecto, Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0408] En varios aspectos, Ar² se selecciona entre furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furopiridinilo, indazolilo, oxoindolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y tetrahydroquinolinilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, y alquilamino C1-C6.

[0409] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, y alquilamino C1-C3.

[0410] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sin sustituir.

[0411] En un aspecto, Ar² es un heterociclilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8. En un aspecto adicional, Ar² es un heteroarilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8. En un aspecto adicional más, Ar² se selecciona entre un heteroarilo monocíclico y un heterociclilo bicíclico sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8. En otro aspecto adicional más, Ar² es un heteroarilo monocíclico sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8. En un aspecto adicional más, Ar² es un heteroarilo bicíclico sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8.

[0412] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo,

dihidrobencofuranilo, dihidroisobencofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -CI₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂CI₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂CI₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂).

15 **[0413]** En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobencodioxinilo, dihidrobencofuranilo, dihidroisobencofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, y -N(CH₂CH₃)₂.

[0414] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobencodioxinilo, dihidrobencofuranilo, dihidroisobencofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂.

[0415] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobencodioxinilo, dihidrobencofuranilo, dihidroisobencofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂F, -CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -NHCH₃, y -N(CH₃)₂.

[0416] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobencodioxinilo, dihidrobencofuranilo, dihidroisobencofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, metilo, -OCH₃, -CF₃, -CCl₃, -NHCH₃, y -N(CH₃)₂.

[0417] En un aspecto, Ar² se selecciona entre benzoimidazolilo, dihidrobencodioxinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, isoquinolinilo, oxoindolinilo, piridinilo, y quinolinilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0418] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzoimidazolilo, dihidrobencodioxinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, isoquinolinilo, oxoindolinilo, piridinilo, y quinolinilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alquilamino C1-C3.

[0419] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzoimidazolilo, dihidrobencodioxinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, isoquinolinilo, oxoindolinilo, piridinilo, y quinolinilo; y Ar² está sin sustituir.

[0420] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzoimidazolilo, dihidrobenzodioxinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, isoquinolinilo, oxoindolinilo, piridinilo, y quinolinilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -CI₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂CI₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂CI₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂).

[0421] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzoimidazolilo, dihidrobenzodioxinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, isoquinolinilo, oxoindolinilo, piridinilo, y quinolinilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, y -N(CH₂CH₃)₂.

[0422] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzoimidazolilo, dihidrobenzodioxinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, isoquinolinilo, oxoindolinilo, piridinilo, y quinolinilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂.

[0423] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzoimidazolilo, dihidrobenzodioxinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, isoquinolinilo, oxoindolinilo, piridinilo, y quinolinilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, -NH₂, metilo, etilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂F, -CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -NHCH₃, y -N(CH₃)₂.

[0424] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre benzoimidazolilo, dihidrobenzodioxinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, isoquinolinilo, oxoindolinilo, piridinilo, y quinolinilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, metilo, -OCH₃, -CF₃, -CCl₃, -NHCH₃, y -N(CH₃)₂.

[0425] En un aspecto, Ar² se selecciona entre 2*H*-indazol-4-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, imidazo[1,2*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,5*a*]piridin-6-ilo, y piridin-3-ilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0426] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre 2*H*-indazol-4-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, imidazo[1,2*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,5*a*]piridin-6-ilo, y piridin-3-ilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alquilamino C1-C3.

[0427] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre 2*H*-indazol-4-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, imidazo[1,2*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,5*a*]piridin-6-ilo, y piridin-3-ilo; y Ar² está sin sustituir.

[0428] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre 2*H*-indazol-4-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, imidazo[1,2*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,5*a*]piridin-6-ilo, y piridin-3-ilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -CI₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂CI₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂CI₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂).

[0429] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre 2*H*-indazol-4-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-

indazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, imidazo[1,2*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,5*a*]piridin-6-ilo, y piridin-3-ilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -

5 (CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, y -N(CH₂CH₃)₂.

[0430] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre 2*H*-indazol-4-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, imidazo[1,2*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,5*a*]piridin-6-ilo, y piridin-3-ilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂.

15 **[0431]** En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre 2*H*-indazol-4-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, imidazo[1,2*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,5*a*]piridin-6-ilo, y piridin-3-ilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, -NH₂, metilo, etilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂F, -CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -NHCH₃, y -N(CH₃)₂.

[0432] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre 2*H*-indazol-4-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, imidazo[1,2*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,5*a*]piridin-6-ilo, y piridin-3-ilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, metilo, -OCH₃, -CF₃, -CCl₃, -NHCH₃, y -N(CH₃)₂.

[0433] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre furan-2-ilo, furan-3-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, 1*H*-imidazol-5-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-5-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 1*H*-pirrol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-6-ilo, pirimidin-8-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo, benzo[b]tiofen-6-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, benzo[d]isoxazol-6-ilo, benzo[d]oxazol-6-ilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, 1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, furo[2,3-*b*]piridin-6-ilo, furo[3,2-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 3*H*-indazol-6-ilo, 1*H*-indol-1-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-4-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-indol-7-ilo, isoindolin-5-ilo, 2-oxoindolin-6-ilo, 3-oxoindolin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-3-ilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinoxalin-7-ilo, quinoxalin-8-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinoxalin-7-ilo, quinoxalin-8-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, y 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, Ar² se selecciona entre furan-2-ilo, furan-3-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, 1*H*-imidazol-5-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-5-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 1*H*-pirrol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-6-ilo, pirimidin-8-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo, benzo[b]tiofen-6-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, benzo[d]isoxazol-6-ilo, benzo[d]oxazol-6-ilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, 1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, furo[2,3-*b*]piridin-6-ilo, furo[3,2-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 3*H*-indazol-6-ilo, 1*H*-indol-1-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-4-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-indol-7-ilo, isoindolin-5-ilo, 2-oxoindolin-6-ilo, 3-oxoindolin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-3-ilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinoxalin-7-ilo, quinoxalin-8-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinoxalin-7-ilo, quinoxalin-8-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, y 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, alquilamino C1-C3, y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional más, Ar² se selecciona entre furan-2-ilo, furan-3-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, 1*H*-imidazol-5-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-5-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 1*H*-pirrol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-6-ilo, pirimidin-8-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo, benzo[b]tiofen-6-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-6-ilo, benzo[d]isoxazol-6-ilo, benzo[d]oxazol-6-ilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, 1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, furo[2,3-*b*]piridin-6-ilo, furo[3,2-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, 3*H*-indazol-6-ilo, 1*H*-indol-1-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-4-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-indol-7-ilo, isoindolin-5-ilo, 2-oxoindolin-6-ilo, 3-oxoindolin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-3-ilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinoxalin-7-ilo, quinoxalin-8-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinoxalin-7-ilo, quinoxalin-8-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, y 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ilo; y Ar² está sin sustituir.

65 **[0434]** En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre furan-2-ilo, furan-3-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo,

ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, y 1*H*-indol-6-ilo; y Ar² está sin sustituir.

[0439] En un aspecto adicional, Ar² se selecciona entre 2*H*-indazol-4-ilo, 2-metil-2*H*-indazol-4-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 3-metil-1*H*-indazol-5-ilo, 5-metil-1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 2-metil-2*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 3-metil-1*H*-indazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ilo, 1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, imidazo[1,2*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,5*a*]piridin-6-ilo, y piridin-3-ilo.

q. GRUPOS CY¹ (POR REFERENCIA)

10

[0440] En un aspecto, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

15

[0441] En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

20

[0442] En varios aspectos, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos covalentemente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En un aspecto adicional, Cy¹ es tetrahidropirazolopiridinilo. En un aspecto adicional más, Cy¹ es dihidropirazolopiridinilo. En un aspecto adicional más, Cy¹ es 2-metil-6,7-dihidro-2*H*-pirazolol[4,3*c*]piridin-5(4*H*)-ilo.

30

[0443] En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos covalentemente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En un aspecto adicional, Cy¹ es tetrahidropirazolopiridinilo. En un aspecto adicional más, Cy¹ es dihidropirazolopiridinilo. En un aspecto adicional más, Cy¹ es 2-metil-6,7-dihidro-2*H*-pirazolol[4,3*c*]piridin-5(4*H*)-ilo.

35

[0444] En varios aspectos, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, y alquilamino C1-C3.

40

[0445] En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -CI₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂CI₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂CI₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)((CH₂)₂CH₃), y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂).

55

[0446] En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, y -N(CH₂CH₃)₂.

60

[0447] En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -

65

CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂.

[0448] En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, -NH₂, metilo, etilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂F, -CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -NHCH₃, y -N(CH₃)₂.

[0449] En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, metilo, -OCH₃, -CF₃, -CCl₃, -NHCH₃, y -N(CH₃)₂.

10 **[0450]** En varios aspectos, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, y alquilamino C1-C3.

15

[0451] En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -Cl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂Cl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y -N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂).

[0452] En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, y -N(CH₂CH₃)₂.

30 **[0453]** En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂.

40 **[0454]** En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, -NH₂, metilo, etilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂F, -CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -NHCH₃, y -N(CH₃)₂.

[0455] En un aspecto adicional, Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, metilo, -OCH₃, -CF₃, -CCl₃, -NHCH₃, y N(CH₃)₂.

45

[0456] En un aspecto, Cy¹ se selecciona entre pirrolidinilo y piperidinilo, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, Cy¹ se selecciona entre pirrolidinilo y piperidinilo, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, y alquilamino C1-C3.

55 **[0457]** En un aspecto adicional, Cy¹ se selecciona entre pirrolidinilo y piperidinilo, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 3,3-dimetilpentan-2-ilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 2,3-dimetilpentan-2-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃), -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -(CH₂)₂CH₂F, -(CH₂)₂CH₂Cl, -(CH₂)₂CH₂Br, -(CH₂)₂CH₂I, -CHF₂, -CF₃, -CHCl₂, -CCl₃, -CHBr₂, -CBr₃, -CHI₂, -Cl₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHI₂, -CH₂Cl₃, -(CH₂)₂CHF₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CHCl₂, -(CH₂)₂CCl₃, -(CH₂)₂CHBr₂, -(CH₂)₂CBr₃, -(CH₂)₂CHI₂, -(CH₂)₂Cl₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₃CH₃, NH(CH₂)₄CH₃, N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₂)₂CH₃, y N(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂).

65 **[0458]** En un aspecto adicional, Cy¹ se selecciona entre pirrolidinilo y piperidinilo, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, -NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -

$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCl}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CCl}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

5 [0459] En un aspecto más, Cy^1 se selecciona entre pirrolidinilo y piperidinilo, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, ciano, $-\text{NH}_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, NHCH_3 , $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

10 [0460] En un aspecto adicional, Cy^1 se selecciona entre pirrolidinilo y piperidinilo, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, hidroxilo, $-\text{NH}_2$, metilo, etilo, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{NHCH}_3$, y $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

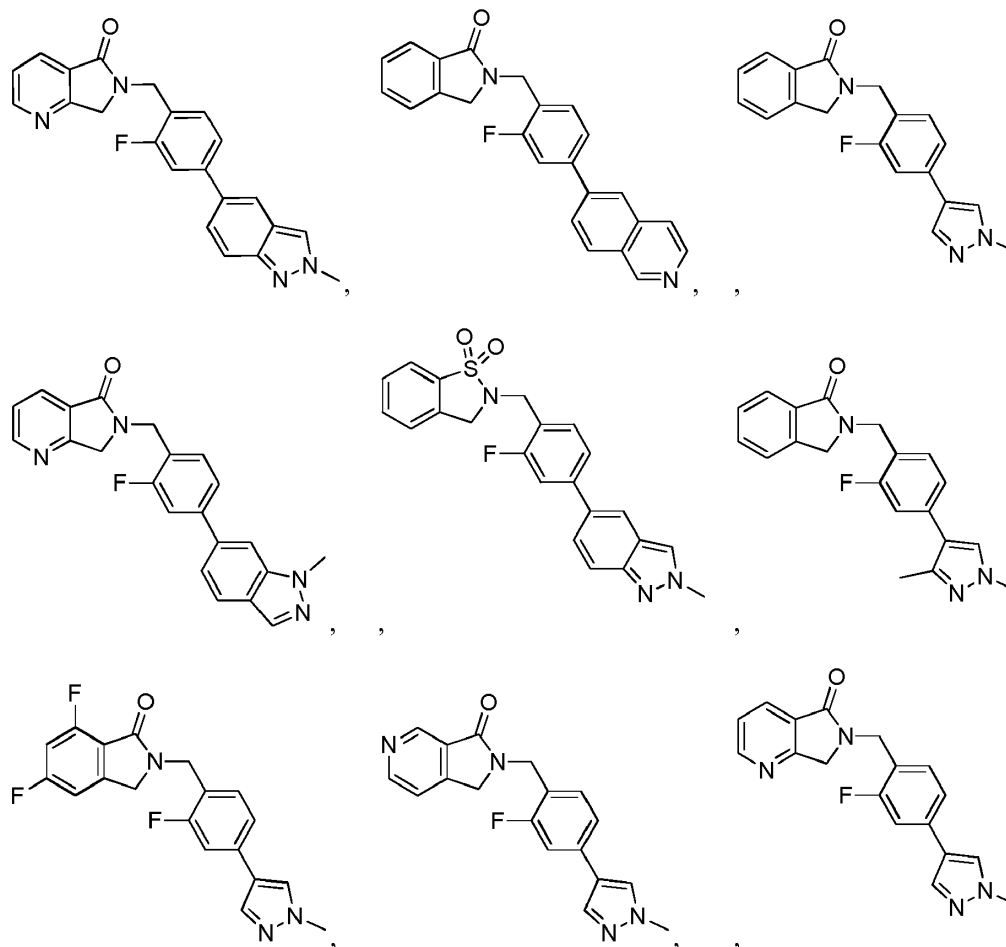
[0461] En un aspecto adicional, Cy^1 se selecciona entre pirrolidinilo y piperidinilo, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, metilo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{NHCH}_3$, y $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

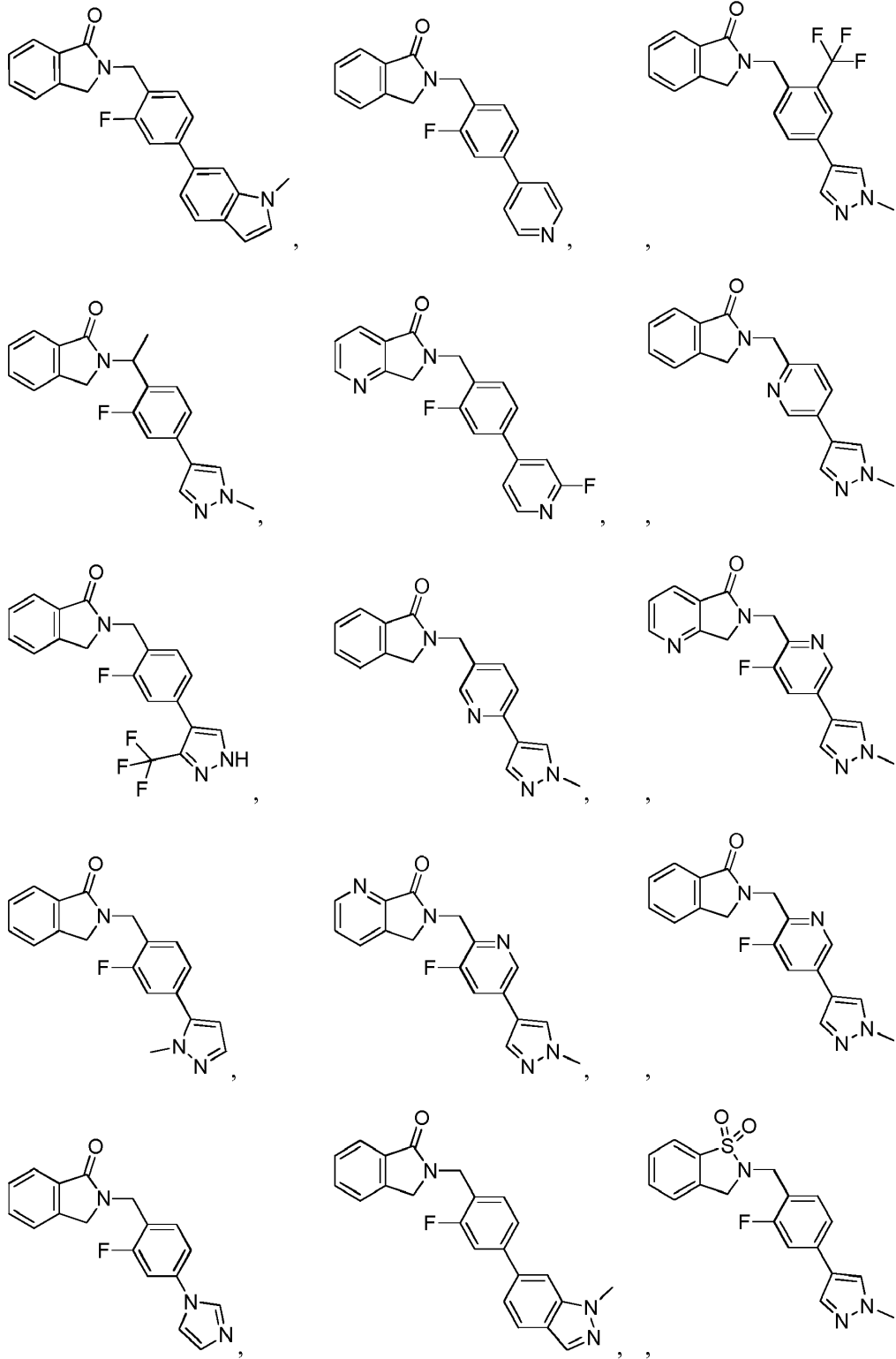
r. GRUPOS SALIENTES

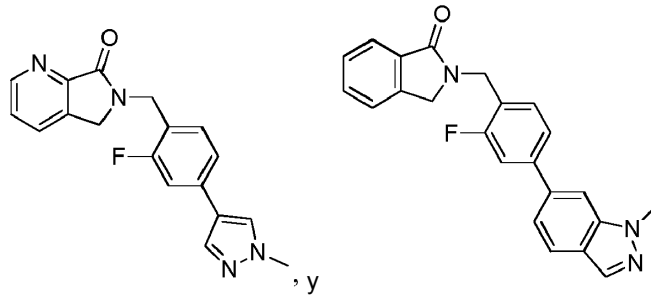
[0462] En un aspecto, los grupos salientes pueden seleccionarse entre halógenos. En un aspecto adicional, un halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En un aspecto adicional más, halógeno es flúor, cloro, o bromo. En un aspecto adicional más, halógeno es flúor o cloro. En un aspecto adicional, halógeno es flúor. En otro aspecto adicional más, halógeno es cloro o bromo. En otro aspecto adicional más, halógeno es cloro. En un aspecto adicional más, halógeno es yodo. En un aspecto adicional más, halógeno es bromo.

25 2. COMPUESTOS DE EJEMPLO

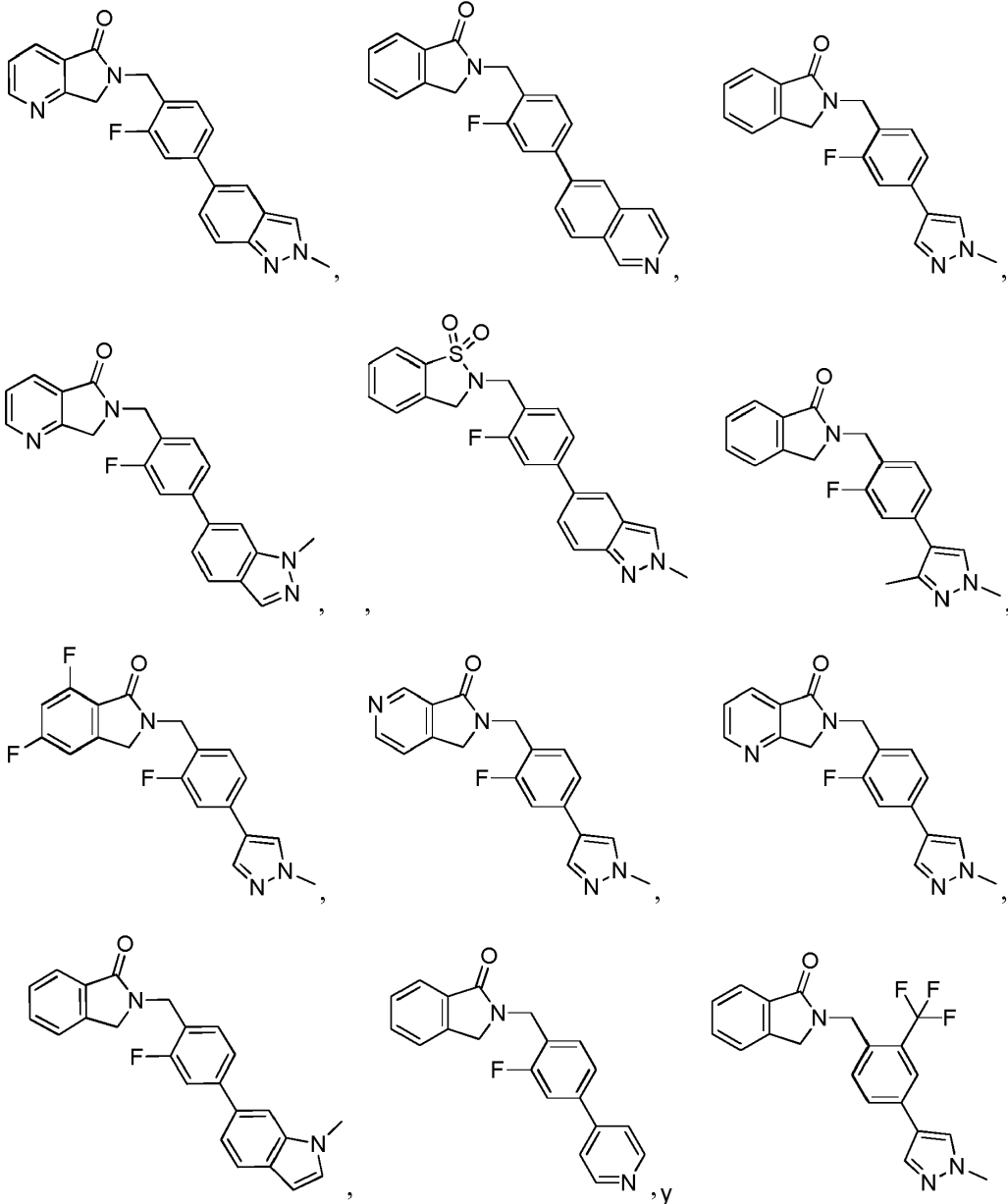
[0463] En un aspecto, un compuesto puede estar presente en forma de una o más de las siguientes estructuras:



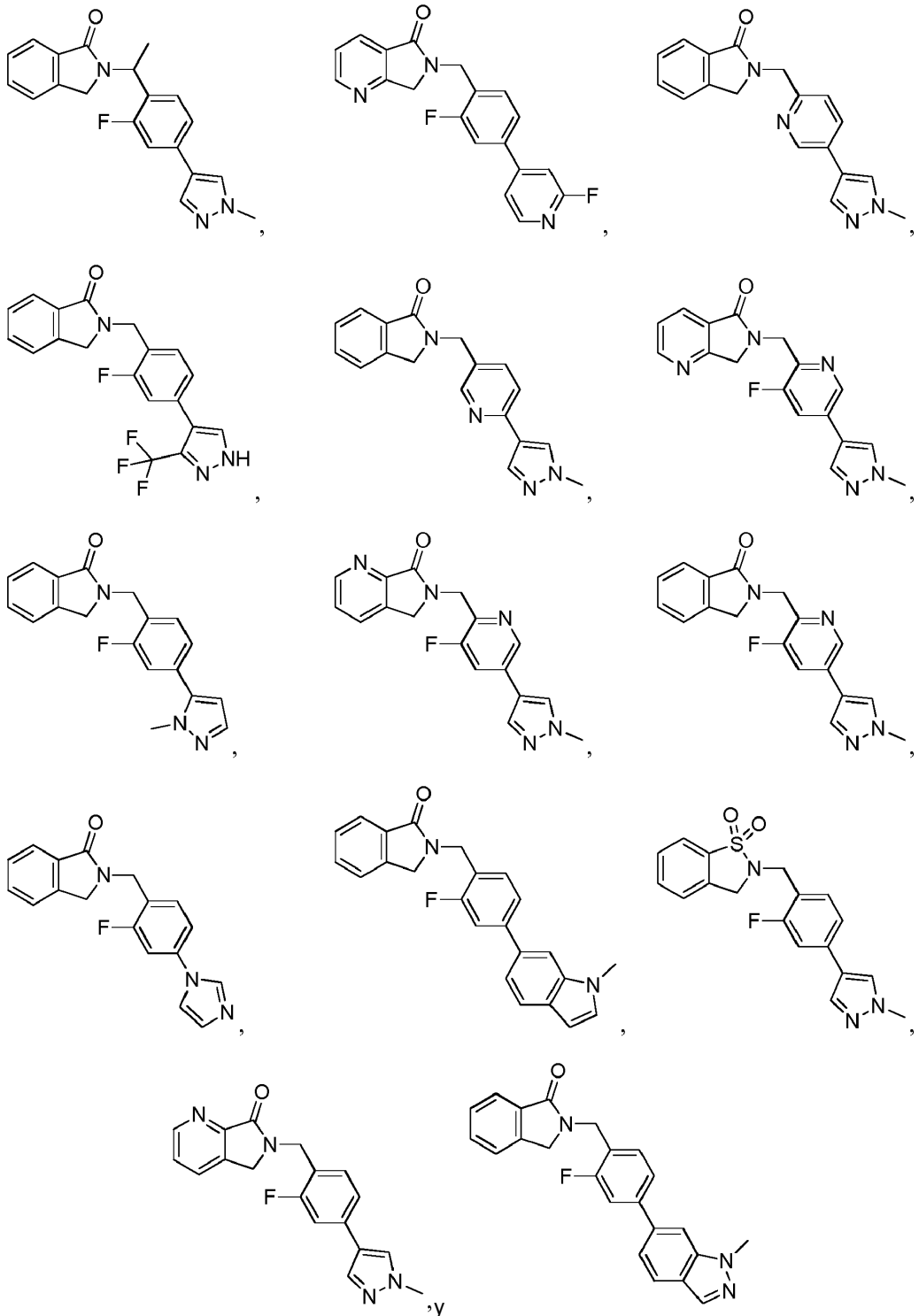




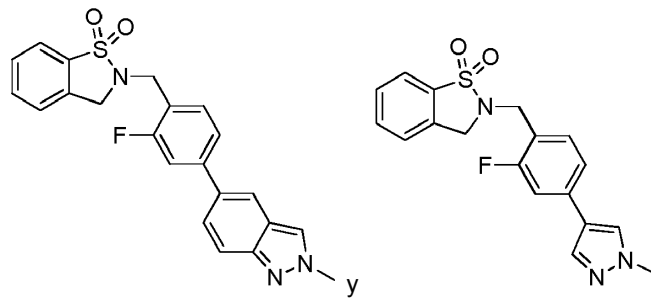
[0464] En un aspecto, un compuesto puede estar presente en forma de una o más de las siguientes estructuras:



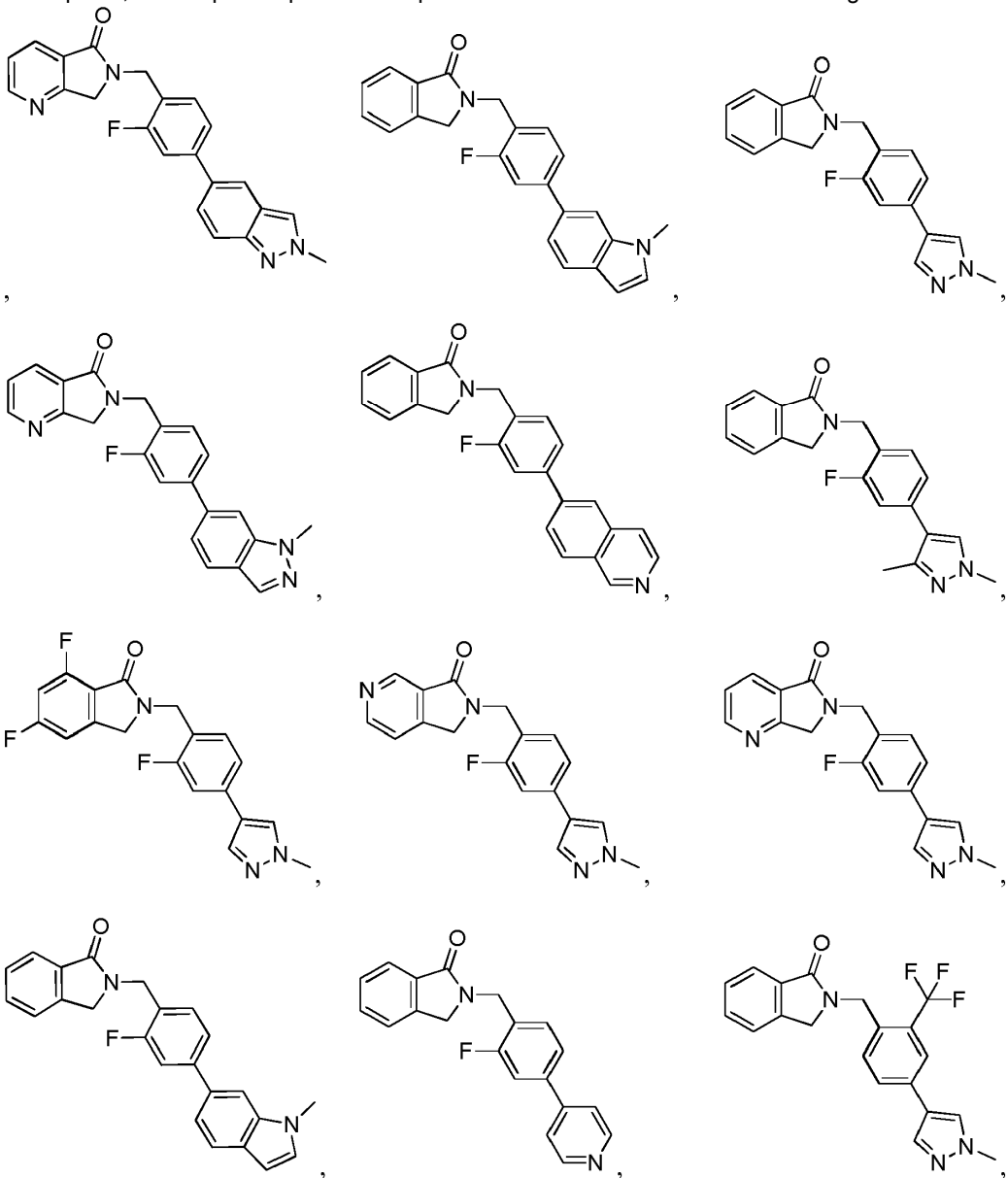
[0465] En un aspecto, un compuesto puede estar presente en forma de una o más de las siguientes estructuras:

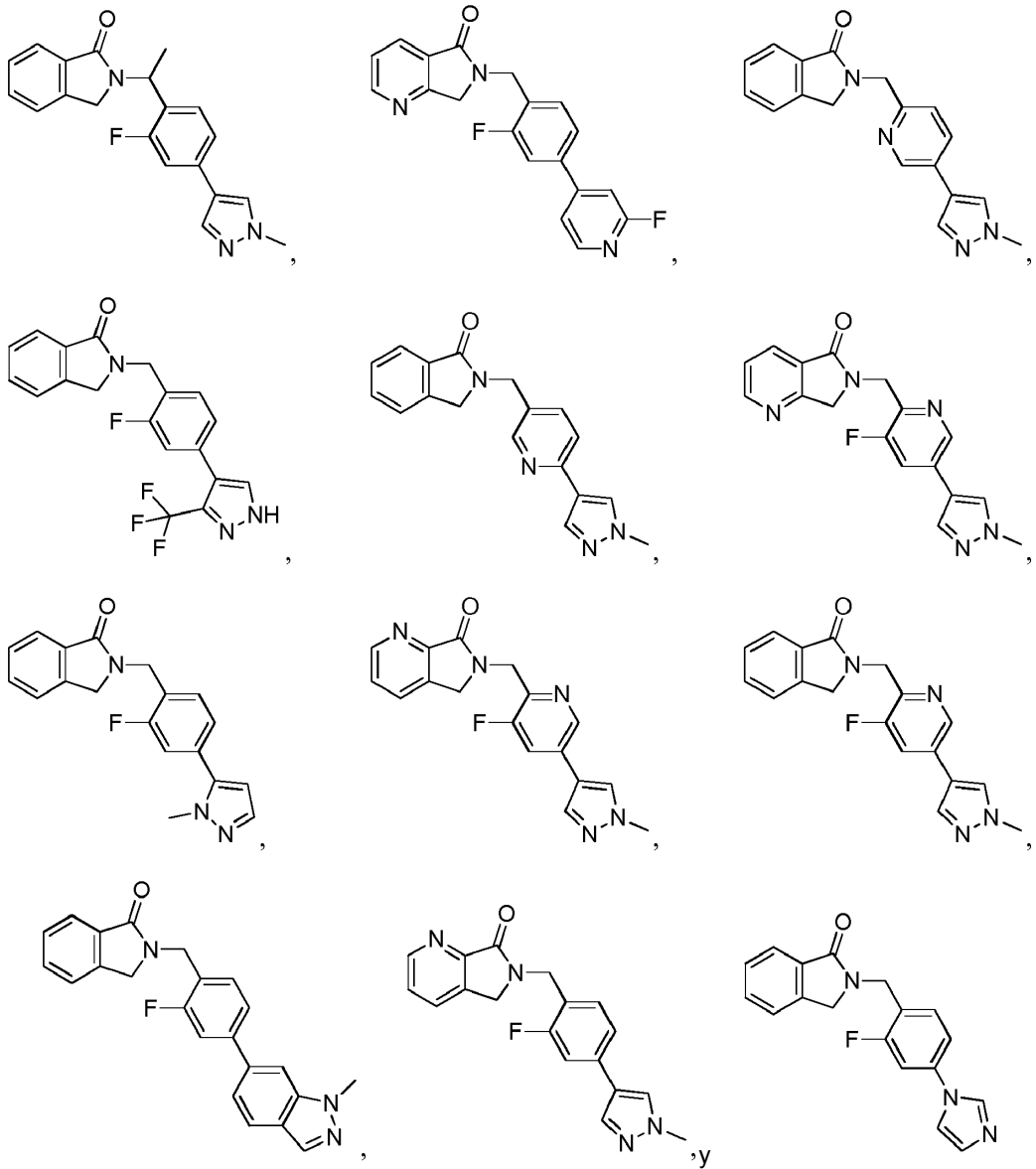


[0466] En un aspecto, un compuesto puede estar presente en forma de una o más de las siguientes estructuras:

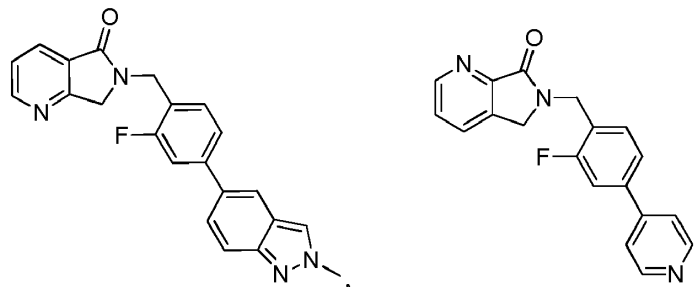


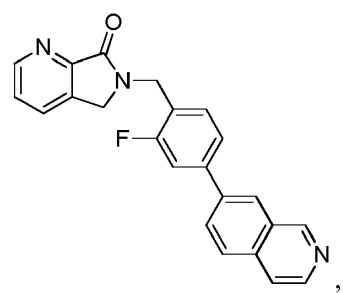
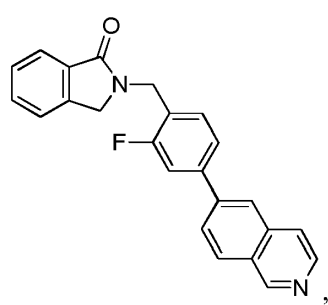
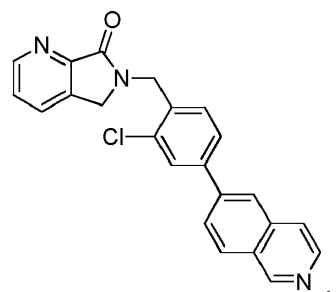
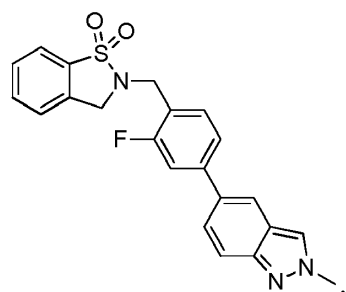
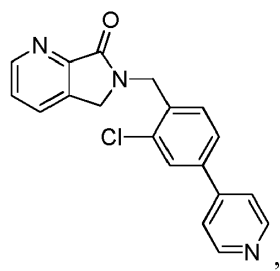
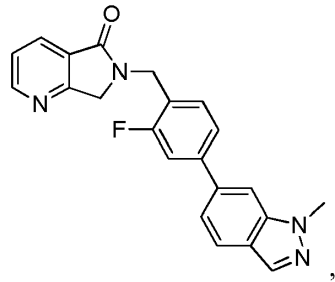
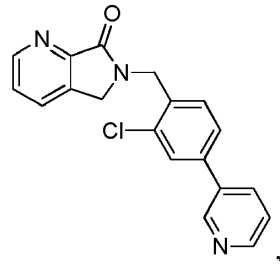
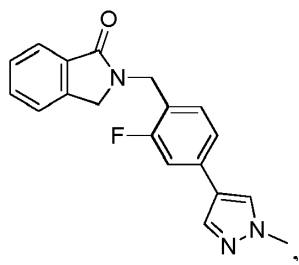
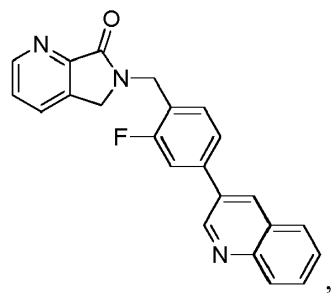
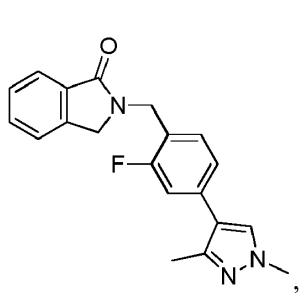
[0467] En un aspecto, un compuesto puede estar presente en forma de una o más de las siguientes estructuras:

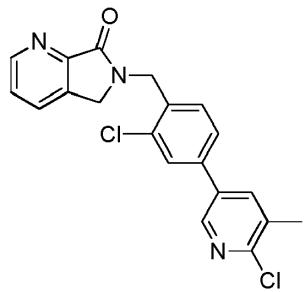
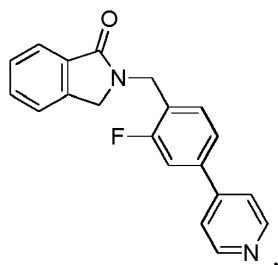
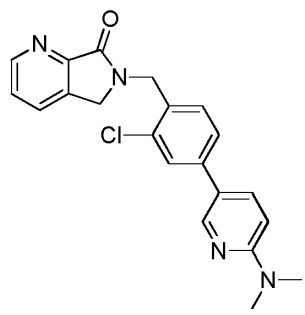
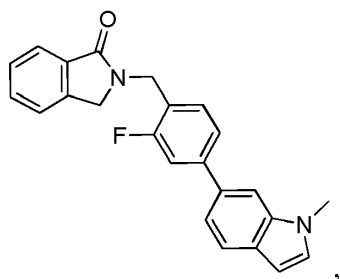
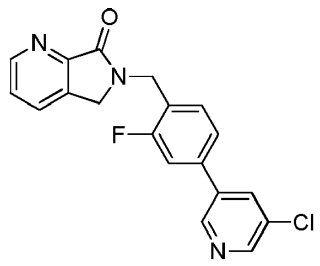
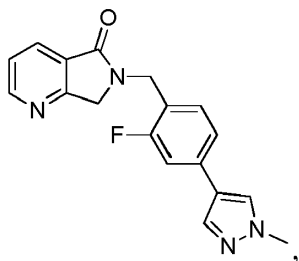
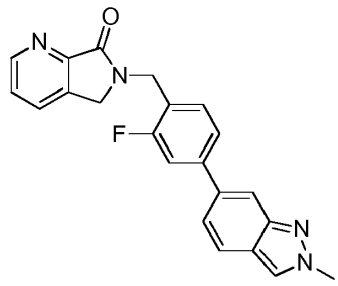
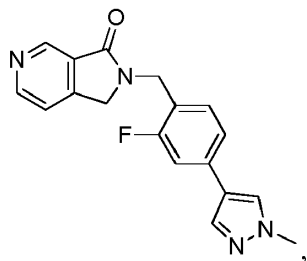
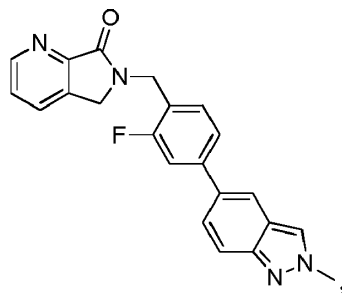
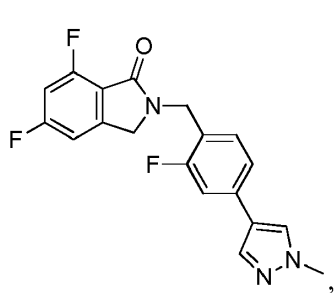


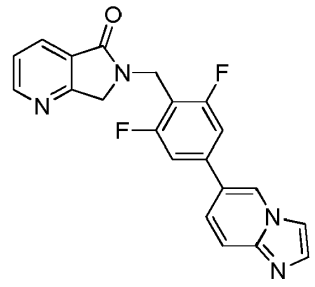
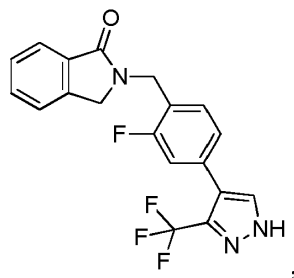
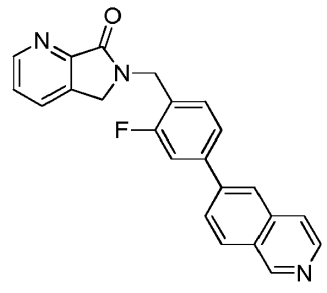
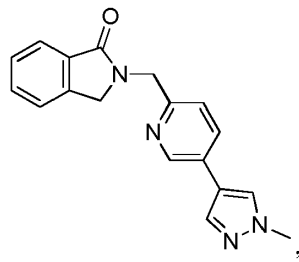
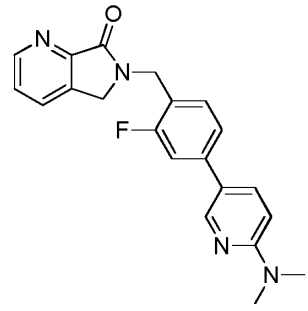
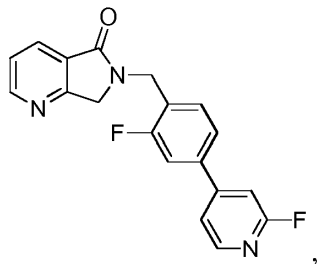
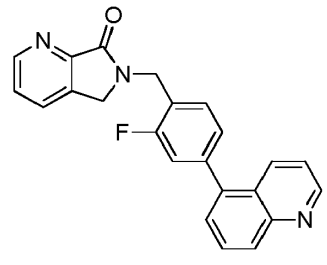
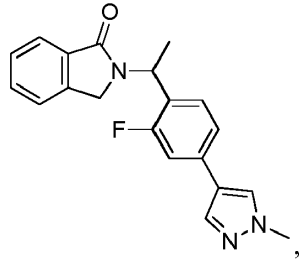
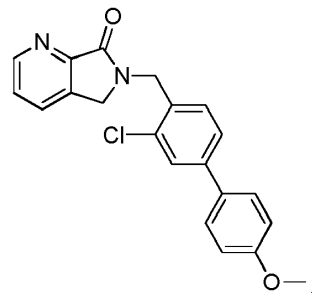
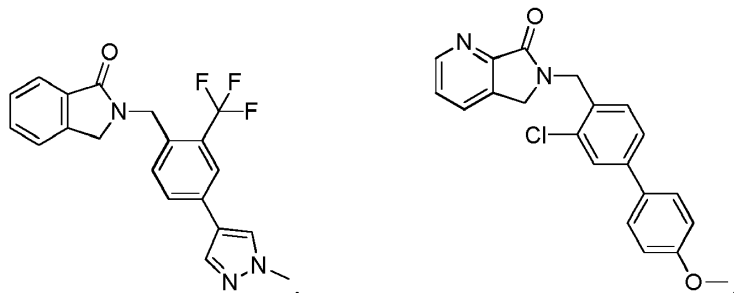


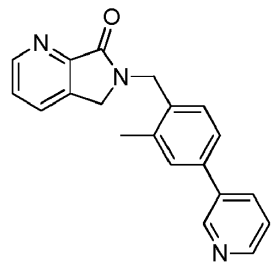
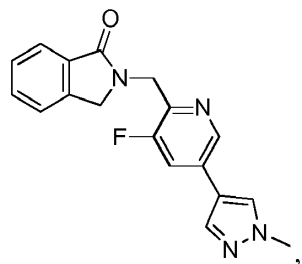
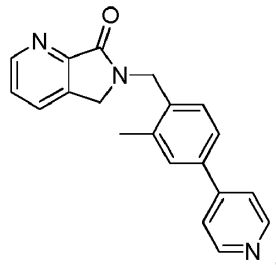
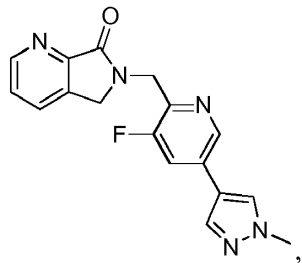
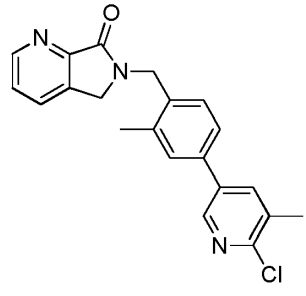
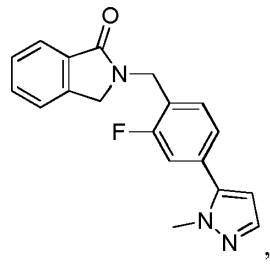
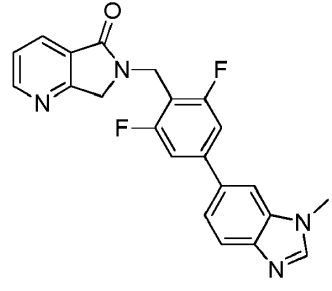
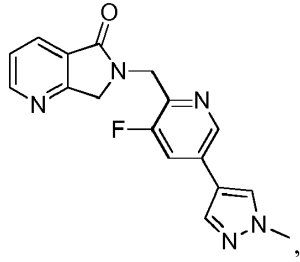
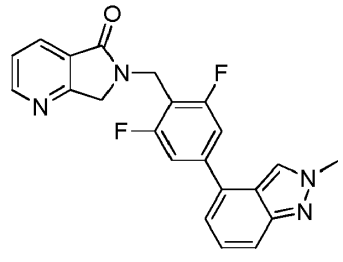
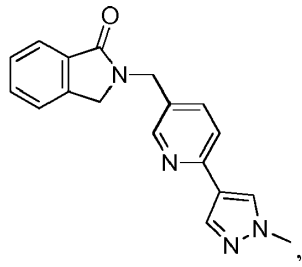
[0468] En un aspecto, un compuesto puede estar presente en forma de una o más de las siguientes estructuras:

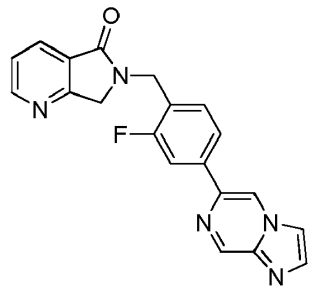
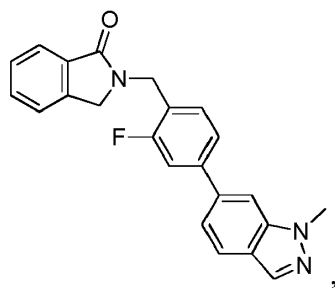
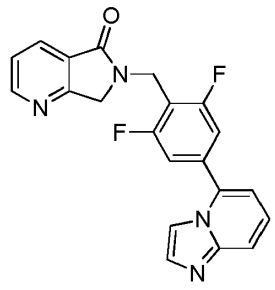
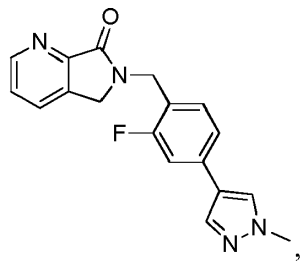
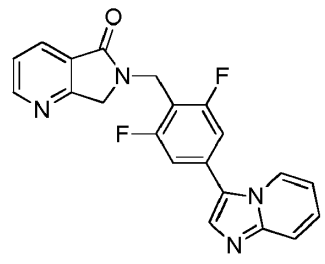
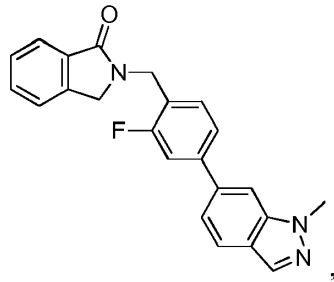
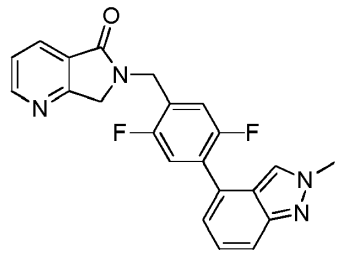
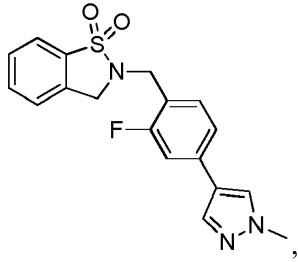
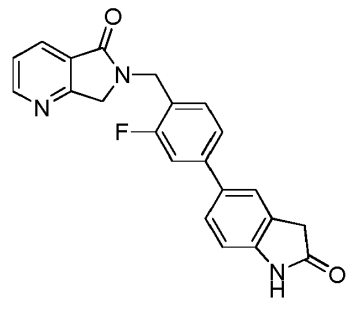
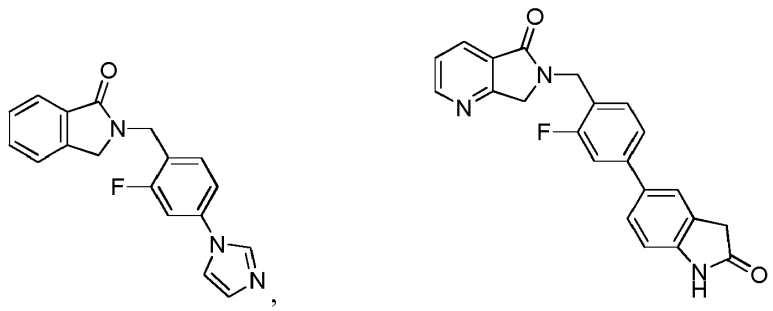


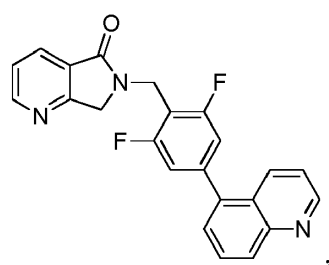
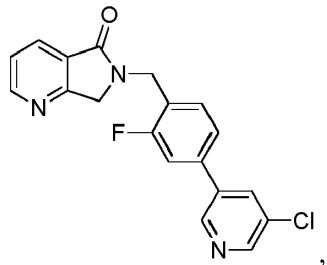
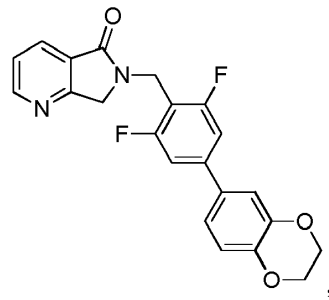
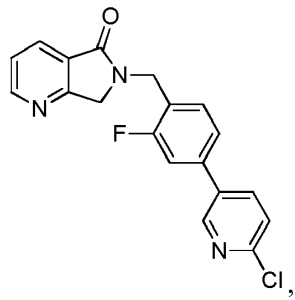
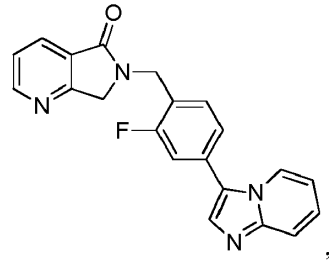
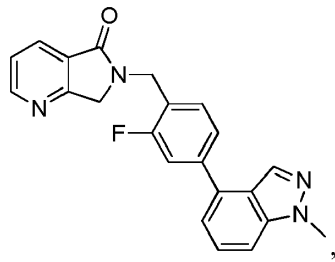
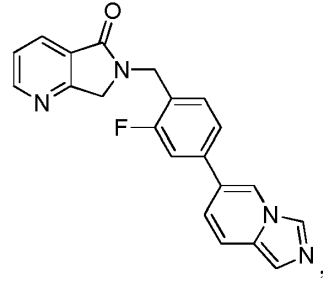
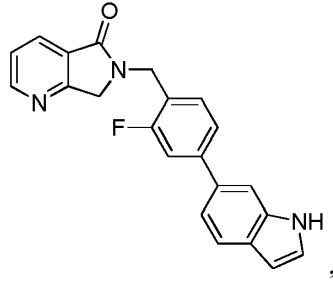
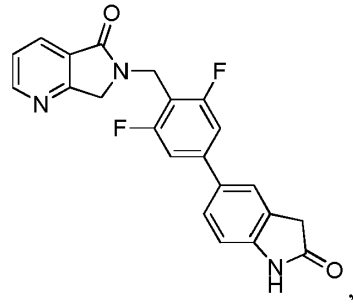
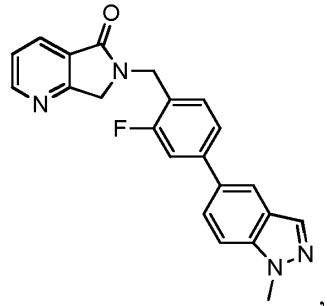


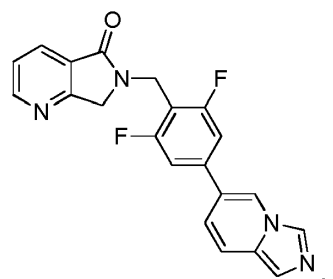
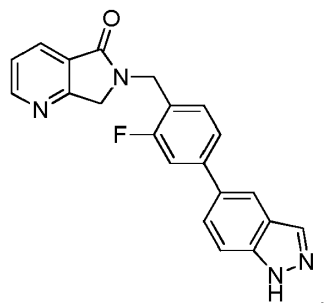
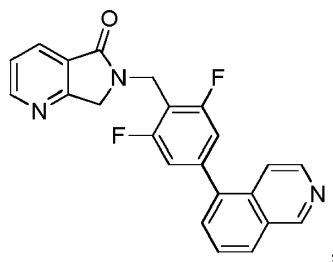
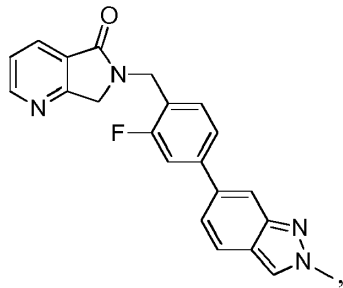
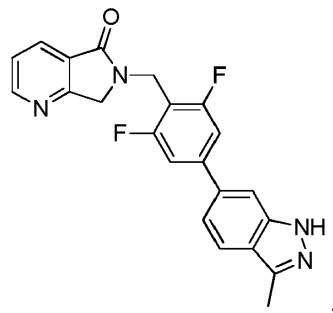
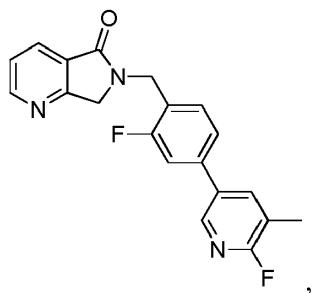
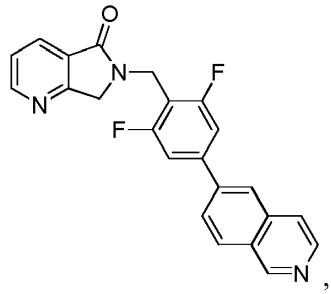
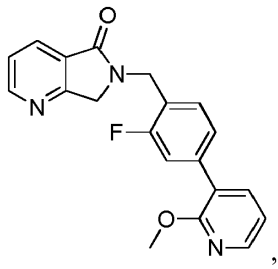
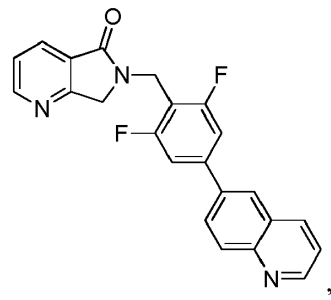
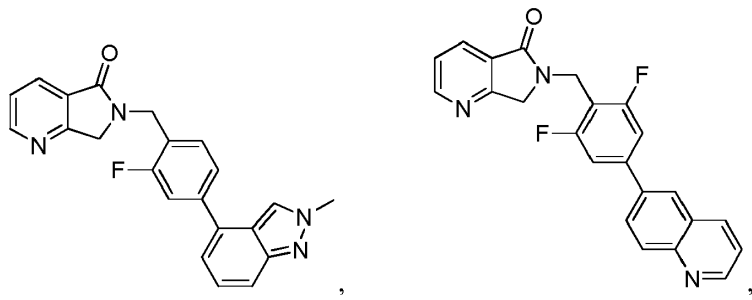


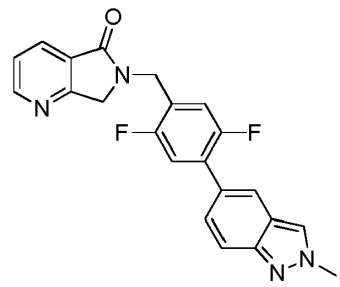
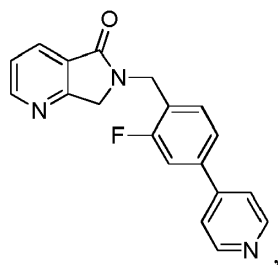
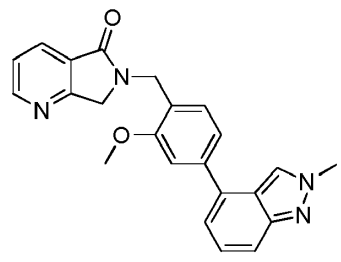
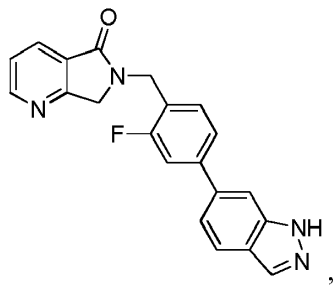
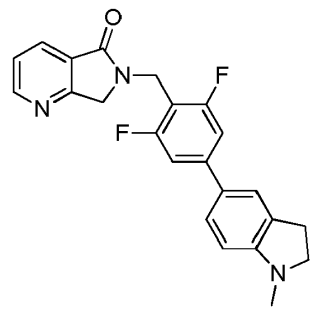
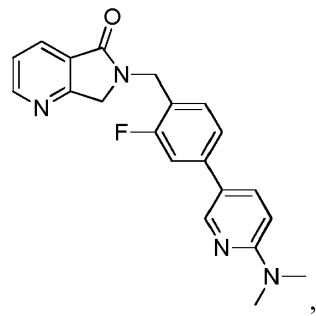
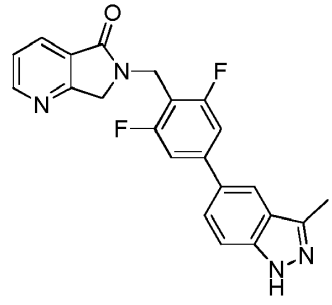
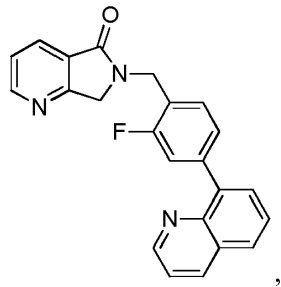
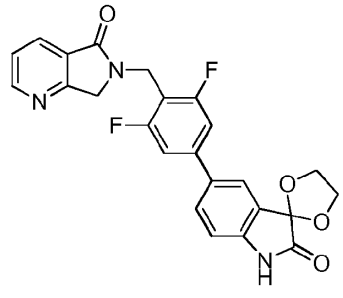
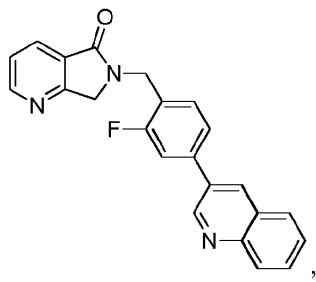


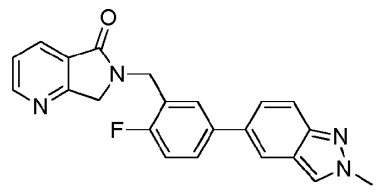
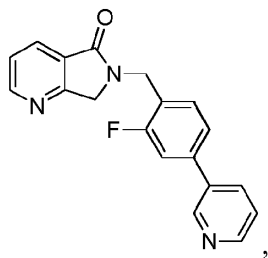
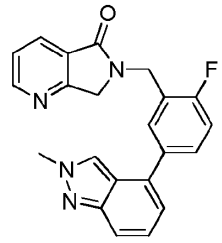
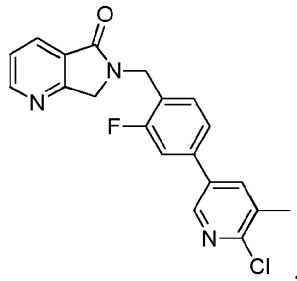
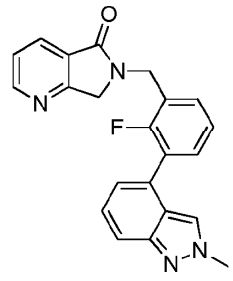
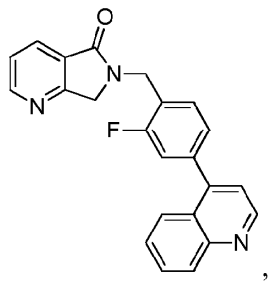
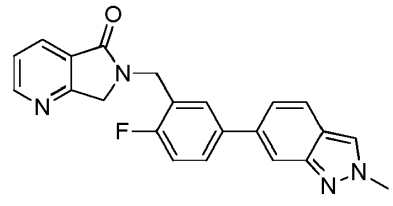
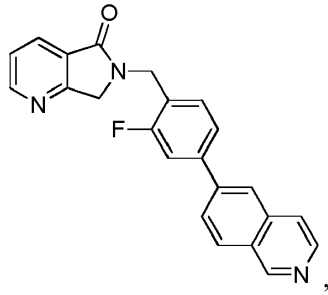
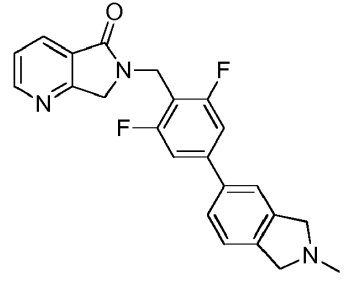
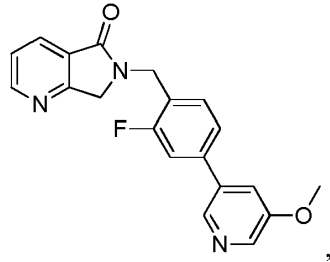
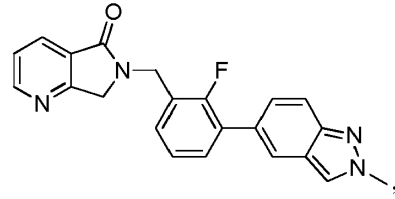
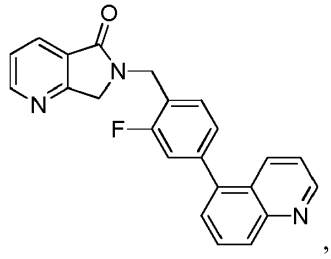


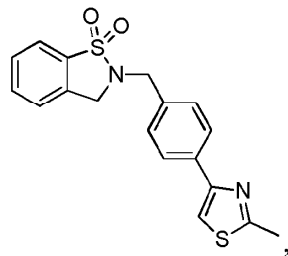
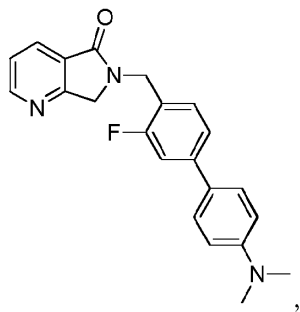
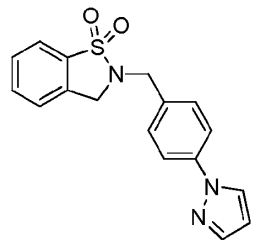
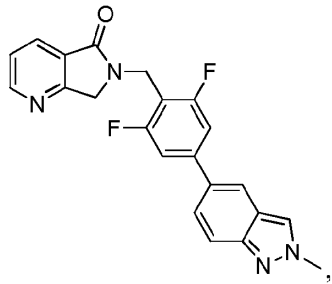
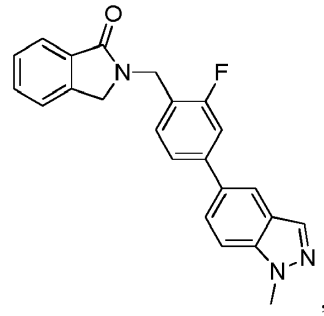
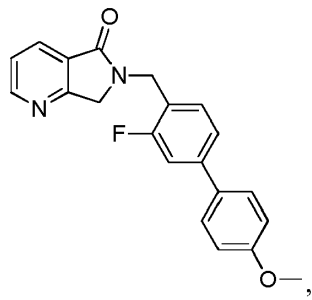
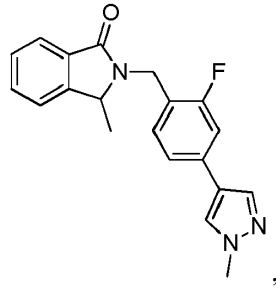
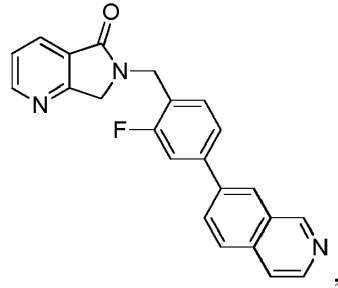
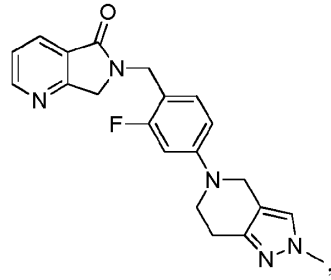
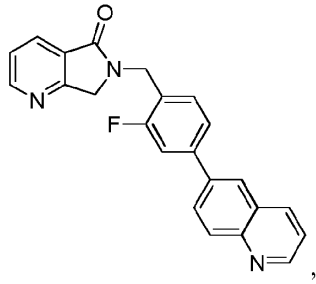


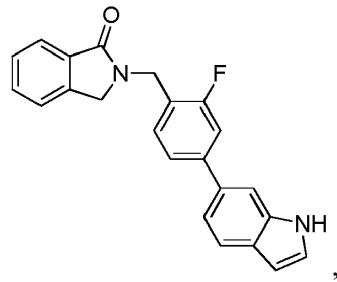
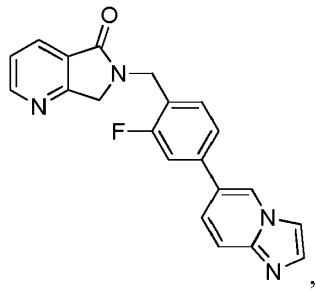
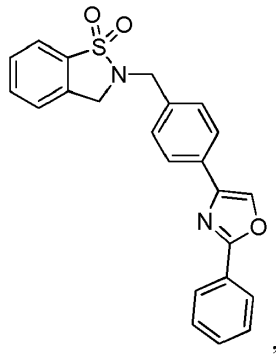
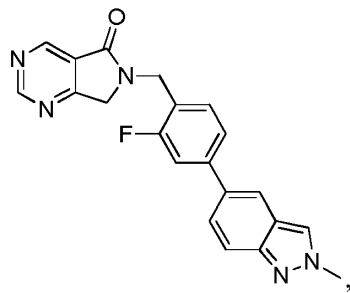
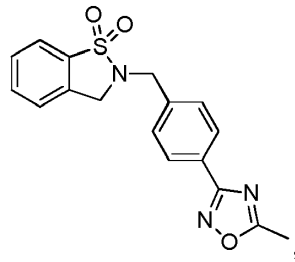
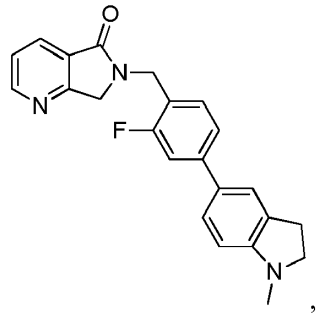
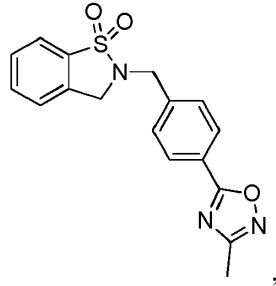
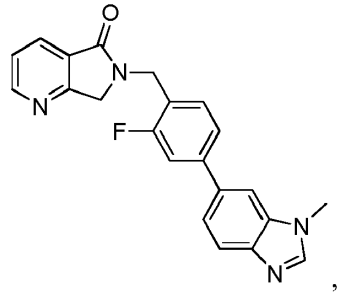
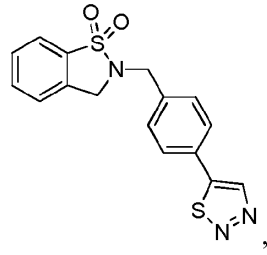
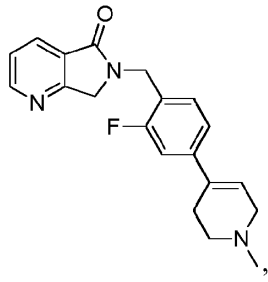


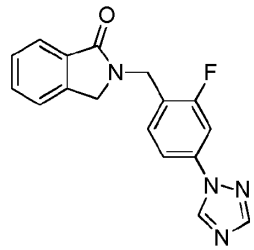
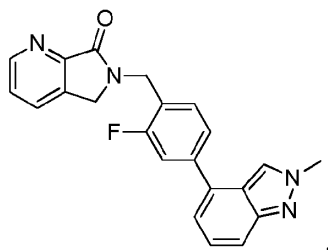
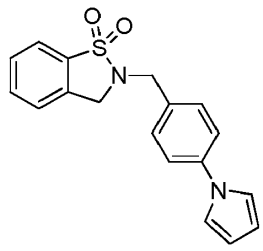
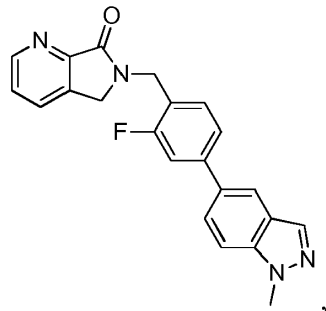
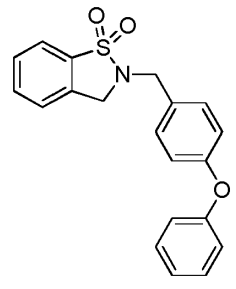
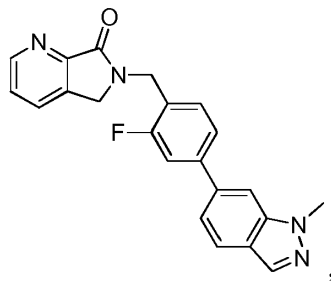
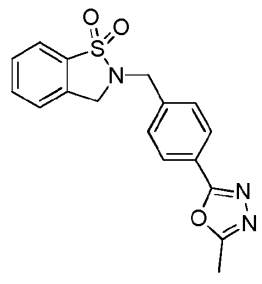
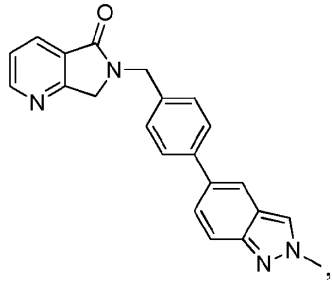
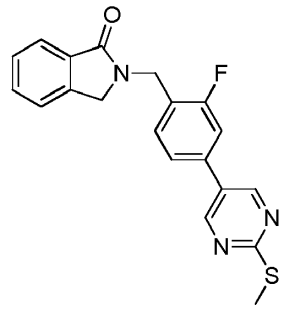
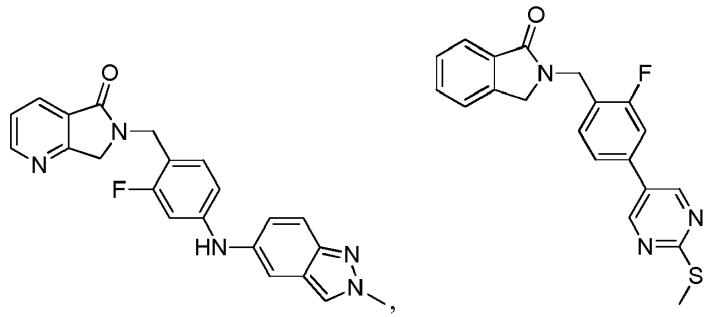


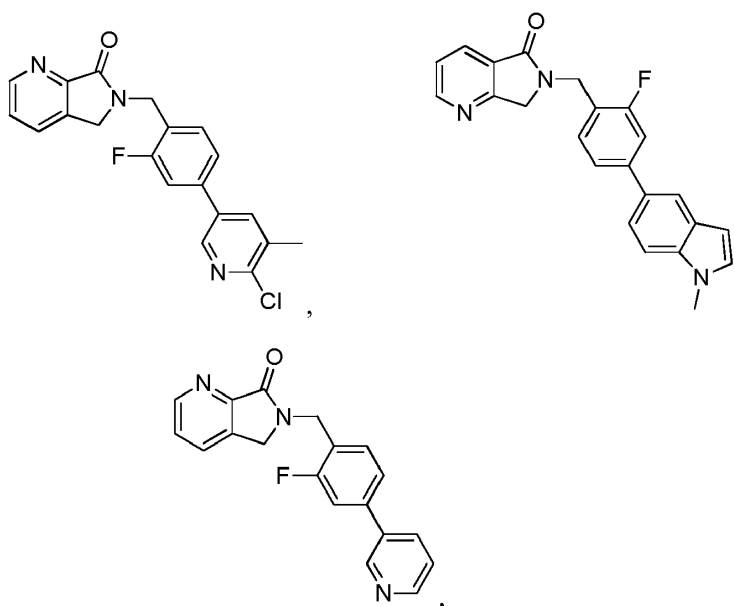












o

5 o un subgrupo de las mismas.

[0469] Se contempla que uno o más compuestos puedan omitirse opcionalmente de la divulgación.

[0470] Se entiende que los compuestos divulgados pueden usarse junto con los métodos, composiciones, kits y
10 usos divulgados.

[0471] Se entiende que los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados pueden usarse también junto con los métodos, composiciones, kits y usos divulgados. Los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos pueden incluir cualquier derivado adecuado, tal como sales farmacéuticamente aceptables como
15 se analiza a continuación, isómeros, análogos radiomarcados, tautómeros, y similares.

3. MODULACIÓN DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO DE ACETILCOLINA M₁

[0472] El receptor muscarínico de acetilcolina M₁ humano (mAChR M₁) es una proteína de 479 aminoácidos
20 codificada por el gen CHRM1. El peso molecular de la proteína no glucosilada es de aproximadamente 51.421 kDa y es un GPCR transmembrana. Tal como se ha descrito anteriormente, el mAChR M₁ es un miembro de la familia de clase 1 de GPCR, o de los GPRC similares a rodopsina, que se caracterizan por rasgos estructurales similares a la rodopsina, tales como siete segmentos transmembrana. Los receptores muscarínicos de acetilcolina tienen el extremo N-terminal orientado hacia la cara extracelular de la membrana y el extremo C-terminal ubicado en la cara
25 citoplasmática. Se cree que la unión ortostérica del ligando natural, acetilcolina, para los mAChR está ubicada en un bolsillo situado en los segmentos transmembrana. La unión de ligandos a los sitios ortostéricos y alostéricos puede distinguirse usando métodos tales como aquellos descritos en la presente memoria y otros diversos métodos conocidos para el experto en la materia.

[0473] En un aspecto, los compuestos divulgados potencian la respuesta agonista (por ejemplo, a acetilcolina) de
30 mAChR M₁. En un aspecto adicional, los compuestos divulgados aumentan la respuesta de mAChR M₁ a concentraciones no máximas de agonista en presencia de compuesto en comparación con la respuesta a agonista en ausencia de compuesto. Puede demostrarse la potenciación de la actividad de mAChR M₁ mediante la metodología conocida en la técnica. Por ejemplo, puede determinarse la activación de la actividad de mAChR
35 M₁ midiendo el flujo de calcio en respuesta a un agonista, por ejemplo acetilcolina, en células cargadas con un colorante fluorescente sensible a Ca²⁺ (por ejemplo, Fluo-4). En un aspecto adicional, el flujo de calcio se midió como un aumento en la relación estática fluorescente. En un aspecto adicional más, se analizó la actividad moduladora alostérica positiva como un aumento dependiente de la concentración en respuesta a la CE₂₀ de acetilcolina (es decir, la respuesta de mAChR M₁ a una concentración de acetilcolina que proporciona un 20% de la
40 respuesta máxima).

[0474] En un aspecto, los compuestos divulgados activan la respuesta de mAChR M₁ como un aumento de la fluorescencia de calcio en células CHO-K1 transfectadas con mAChR M₁ en presencia del compuesto, en
45 comparación con la respuesta de células CHO-K1 equivalentes en ausencia del compuesto. Por ejemplo, un compuesto divulgado puede tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 10 μM, de menos de aproximadamente 5 μM, de menos de aproximadamente 2,5 μM, de menos de aproximadamente 1 μM, de menos de

aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 250 nM, de menos de aproximadamente 100 nM, o de menos de aproximadamente 50 nM. En un aspecto adicional, las células CHO-K1 transfectadas con mAChR M₁ se transfectan con mAChR M₁ humano. En un aspecto adicional más, las células CHO-K1 transfectadas con mAChR M₁ se transfectan con mAChR M₁ de rata.

5

[0475] En un aspecto, los compuestos divulgados muestran una potenciación de la respuesta de mAChR M₁ a acetilcolina como un aumento en la respuesta a concentraciones no máximas de acetilcolina en células CHO-K1 transfectadas con un mAChR M₁ de mamífero en presencia del compuesto, en comparación con la respuesta a acetilcolina en ausencia del compuesto. Por ejemplo, pueden transfectarse células CHO-K1 con mAChR M₁ humano. Por ejemplo, pueden transfectarse células CHO-K1 con mAChR M₁ de rata. Por ejemplo, un compuesto puede mostrar modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 10.000 nM, de menos de aproximadamente 5.000 nM, de menos de aproximadamente 2.500 nM, de menos de aproximadamente 1.000 nM, de menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 250 nM, o de menos de aproximadamente 100 nM. Como alternativa, los compuestos divulgados muestran una potenciación de la respuesta de mAChR M₁ a acetilcolina como un aumento en la respuesta a concentraciones no máximas de acetilcolina en células CHO-K1 transfectadas con mAChR M₁ humano en presencia del compuesto, en comparación con la respuesta a acetilcolina en ausencia del compuesto. Por ejemplo, un compuesto puede mostrar modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 10.000 nM, de menos de aproximadamente 5.000 nM, de menos de aproximadamente 2.500 nM, de menos de aproximadamente 1.000 nM, de menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 250 nM, de menos de aproximadamente 100 nM, o de menos de aproximadamente 50 nM.

[0476] En un aspecto, los compuestos divulgados son moduladores alostéricos positivos del mAChR M₁. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden unirse al receptor muscarínico, y particularmente al receptor muscarínico subtipo M₁, que da como resultado una eficacia aumentada en ese receptor para el agonista endógeno. Por lo tanto, por modulación alostérica positiva, los compuestos activan indirectamente el receptor muscarínico subtipo M₁. En varios aspectos adicionales, los compuestos divulgados muestran modulación alostérica positiva de la respuesta de mAChR M₁ a acetilcolina como un aumento en la respuesta a concentraciones no máximas de acetilcolina en células CHO-K1 transfectadas con un mAChR M₁ en presencia del compuesto, en comparación con la respuesta a acetilcolina en ausencia del compuesto. En un aspecto adicional más, los compuestos divulgados muestran modulación alostérica positiva de la respuesta de mAChR M₁ a acetilcolina con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 10.000 nM. En otro aspecto adicional más, los compuestos divulgados muestran modulación alostérica positiva de la respuesta de mAChR M₁ a acetilcolina con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 5.000 nM. En un aspecto adicional más, los compuestos divulgados muestran modulación alostérica positiva de la respuesta de mAChR M₁ a acetilcolina con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 2.500 nM. En un aspecto adicional más, los compuestos divulgados muestran modulación alostérica positiva de la respuesta de mAChR M₁ a acetilcolina con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 1.000 nM. En un aspecto adicional más, los compuestos divulgados muestran modulación alostérica positiva de la respuesta de mAChR M₁ a acetilcolina con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM. En un aspecto adicional más, los compuestos divulgados muestran modulación alostérica positiva de la respuesta de mAChR M₁ a acetilcolina con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 250 nM. En otro aspecto adicional más, los compuestos divulgados muestran modulación alostérica positiva de la respuesta de mAChR M₁ a acetilcolina con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 100 nM. En un aspecto adicional más, la CE₅₀ para la modulación alostérica positiva se determina en células CHO-K1 transfectadas con un mAChR M₁. En un aspecto adicional más, las células CHO-K1 están transfectadas con un mAChR M₁ humano. En un aspecto adicional más, las células CHO-K1 están transfectadas con un mAChR M₁ de rata.

[0477] Sin desear quedar ligados a una teoría particular, se cree que los compuestos y productos desvelados de los métodos desvelados se unen a un sitio alostérico distinto del sitio de unión ortostérico. Además, sin desear quedar ligados a una teoría particular, se cree que los compuestos y productos desvelados pueden unirse a un sitio alostérico que comprende porciones de uno o más bucles extracelulares y/o segmentos transmembrana, y es distinto del sitio de unión ortostérico. En un aspecto adicional, sin desear quedar ligados a una teoría particular, los compuestos y productos divulgados de los métodos divulgados pueden unirse a un sitio alostérico que comprende porciones de uno o más bucles intracelulares y/o segmentos transmembrana, y es distinto del sitio de unión ortostérico. En un aspecto adicional más, sin desear quedar ligados a una teoría particular, los compuestos y productos divulgados de los métodos divulgados pueden unirse a un sitio alostérico que comprende porciones de segmentos, aminoácidos, o subdominios de la proteína mAChR M₁ que potencia las interacciones de la proteína con otras proteínas, por ejemplo, proteínas G.

[0478] Los intentos anteriores para desarrollar agonistas que sean altamente selectivos para subtipos individuales de mAChR han fracasado debido a la elevada conservación del sitio de unión ortostérico de ACh. Para evitar los problemas asociados con el uso como diana del sitio de unión ortostérico de ACh altamente conservado, se cree que el desarrollo de compuestos que actúen en sitios alostéricos de mAChR menos altamente conservados proporcionarán activadores/moduladores altamente selectivos.

65

activar la respuesta de mAChR M₁ con una CE₅₀ aproximadamente 5 veces menor que para los receptores mAChR M₂, M₃, M₄ o M₅, aproximadamente 10 veces menor que para los receptores mAChR M₂, M₃, M₄ o M₅, aproximadamente 20 veces menor que para los receptores mAChR M₂, M₃, M₄ o M₅, de aproximadamente 30 veces menos que para los receptores mAChR M₂, M₃, M₄ o M₅, o de aproximadamente 50 veces menos que para los

C. MÉTODOS PARA FABRICAR LOS COMPUESTOS

[0481] En un aspecto, la descripción se refiere a métodos para fabricar compuestos útiles como activadores alostéricos positivos del receptor mAChR M₁, que pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción muscarínica de acetilcolina y otras enfermedades en las que están implicados receptores muscarínicos de acetilcolina. En un aspecto, la invención se refiere a las manipulaciones sintéticas divulgadas. En un aspecto adicional, los compuestos divulgados comprenden los productos de los

métodos sintéticos que se describen en la presente memoria.

[0482] En un aspecto adicional, los compuestos divulgados comprenden un compuesto producido por un método sintético descrito en la presente memoria. En un aspecto adicional más, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del producto de los métodos divulgados y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional más, la invención comprende un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un producto de los métodos divulgados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0483] Los compuestos de esta invención pueden prepararse empleando reacciones como las que se muestran en los esquemas divulgados, además de otras manipulaciones convencionales que son conocidas en la bibliografía, se ejemplifican en las secciones experimentales o son evidentes para un experto en la materia. Por claridad, pueden mostrarse ejemplos que tienen un sustituyente inferior, donde están permitidos múltiples sustituyentes bajo las definiciones divulgadas en la presente memoria. Por lo tanto, los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda entenderse más completamente, son únicamente ilustrativos, y no deben considerarse limitantes.

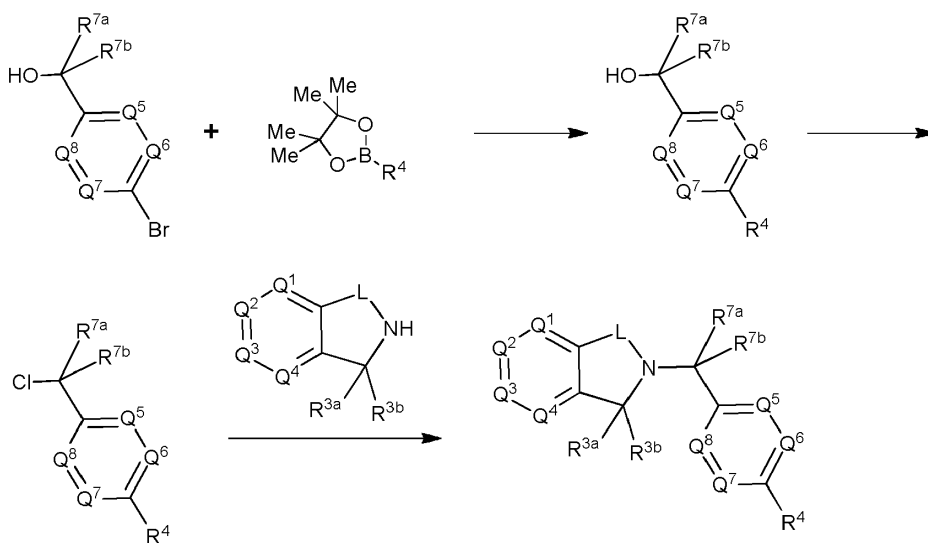
[0484] Se contempla que cada método divulgado pueda comprender además etapas, manipulaciones y/o componentes adicionales. También se contempla que una cualquiera o más etapas, manipulaciones y/o componentes puedan omitirse opcionalmente de la invención. Se entiende que un método divulgado puede usarse para proporcionar los compuestos divulgados. También se entiende que los productos de los métodos divulgados pueden emplearse en las composiciones, kits y usos divulgados.

35 1. RUTA SINTÉTICA 1

[0485] En un aspecto, pueden prepararse análogos de 2-(4-heterocicli(bencil)isoindolin-1-ona sustituidos de la presente invención genéricamente por el esquema de síntesis que se muestra a continuación.

40

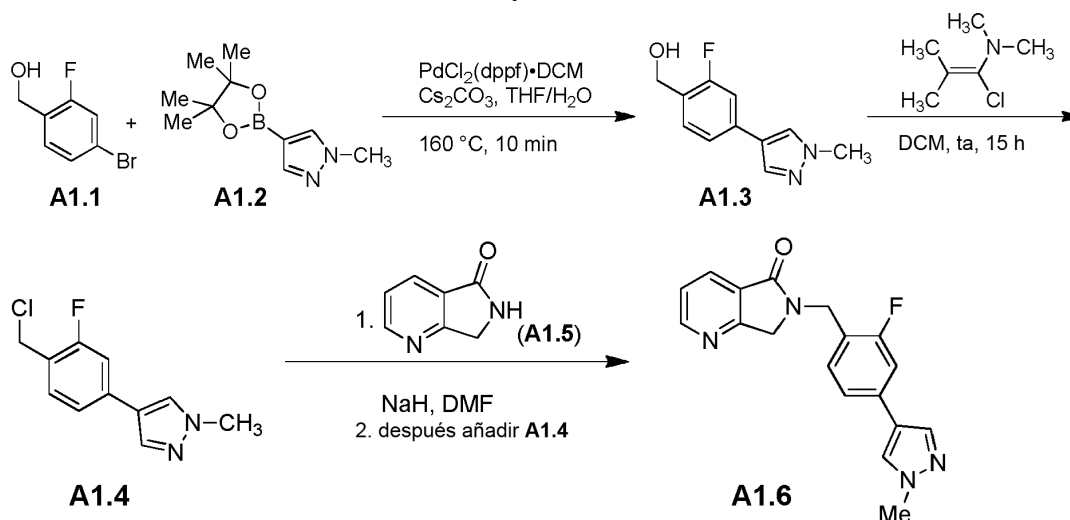
Esquema 1A



[0486] Los compuestos se representan en forma genérica, con los sustituyentes como se han indicado en las descripciones de compuestos en otra parte de la presente memoria. A continuación se expone un ejemplo más

45 específico.

Esquema 1B

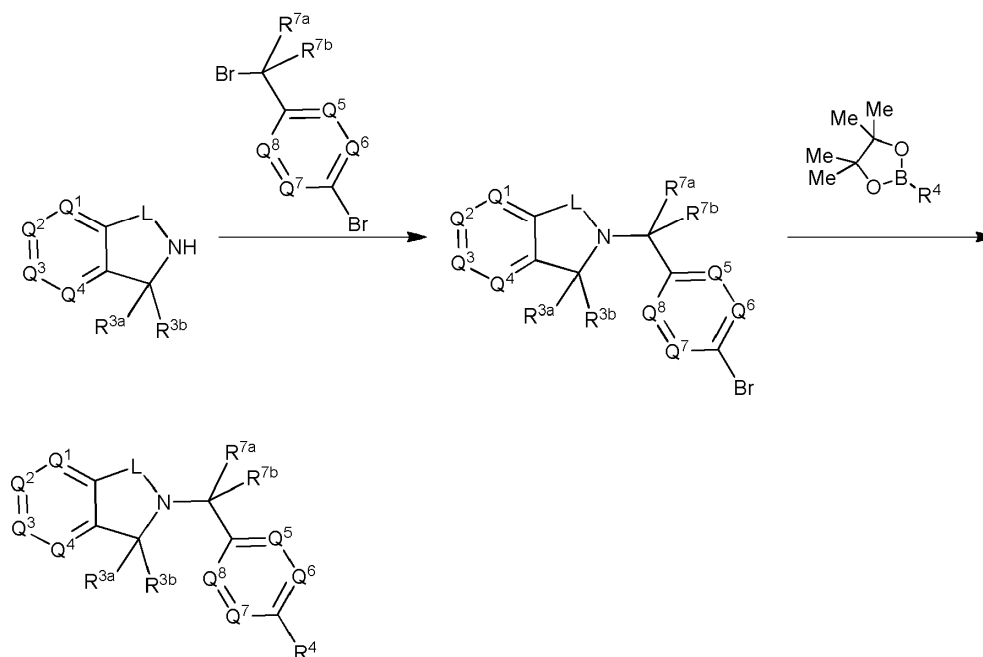


[0487] En un aspecto, un compuesto de Fórmula (A1.3) puede prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 5 1b anterior haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (A1.1) y de Fórmula (A1.2) usando metodología de acoplamiento convencional (por ejemplo, reacción de Suzuki o química similar conocida por un experto en la materia) para dar compuestos de Fórmula (A1.3). Los alcoholes bencílicos de Fórmula (A1.3) se convierten en compuestos de tipo haloalquilo de Fórmula (A1.4) para dar intermedios de Fórmula (A1.4). Los compuestos de tipo isoindolin-1-ona similares a la Fórmula (A1.5) se hacen reaccionar adicionalmente con el intermedio de Fórmula 10 (A1.4) para proporcionar compuestos de isoindolin-1-ona de Fórmula (A1.6).

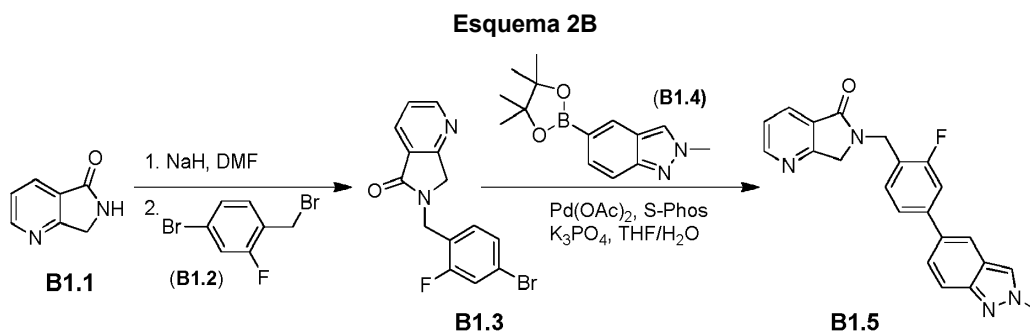
2. RUTA SINTÉTICA 2

[0488] En un aspecto, pueden prepararse análogos de 2-(4-heterociclibencil)isoindolin-1-ona sustituidos de la 15 presente invención genéricamente por el esquema de síntesis que se muestra a continuación.

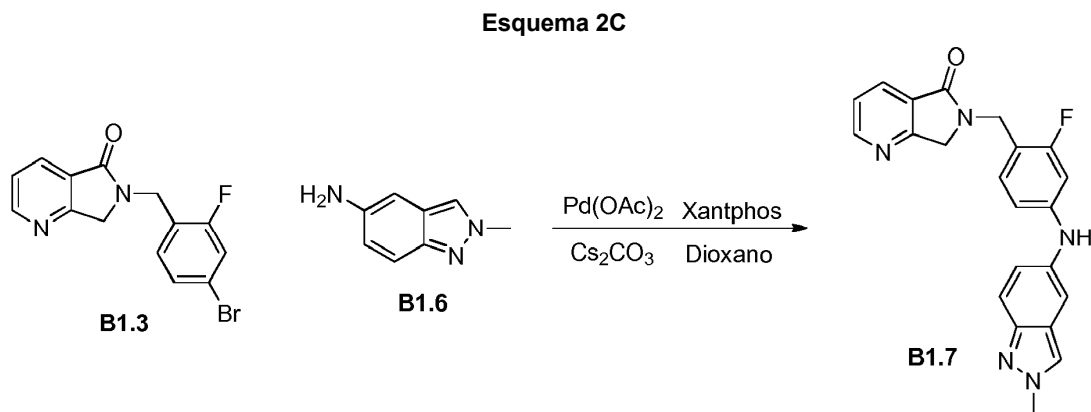
Esquema 2A



20 [0489] Los compuestos se representan en forma genérica, con los sustituyentes como se han indicado en las descripciones de compuestos en otra parte de la presente memoria. A continuación se expone un ejemplo más específico.



[0490] En este esquema sintético, los compuestos de Fórmulas **(B1.3)** e isoindol-1-onas similares a la Fórmula 5 **(B1.5)** pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema de reacción 2B** anterior haciendo reaccionar primero compuestos de Fórmula **(B1.1)** con un haluro de alquilo de Fórmula **(B1.2)** para dar las isoindol-1-onas de Fórmula **(B1.3)**. Los compuestos de tipo isoindol-1-ona ejemplares de Fórmula **(B1.5)** pueden repararse haciendo reaccionar compuestos de Fórmulas **(B1.3)** y **(B1.4)** usando metodología de acoplamiento convencional (por ejemplo, reacción de Suzuki o química similar conocida por un experto en la materia) para dar isoindol-1-onas ejemplares de Fórmula 10 **(B1.5)** o de tipo similar.

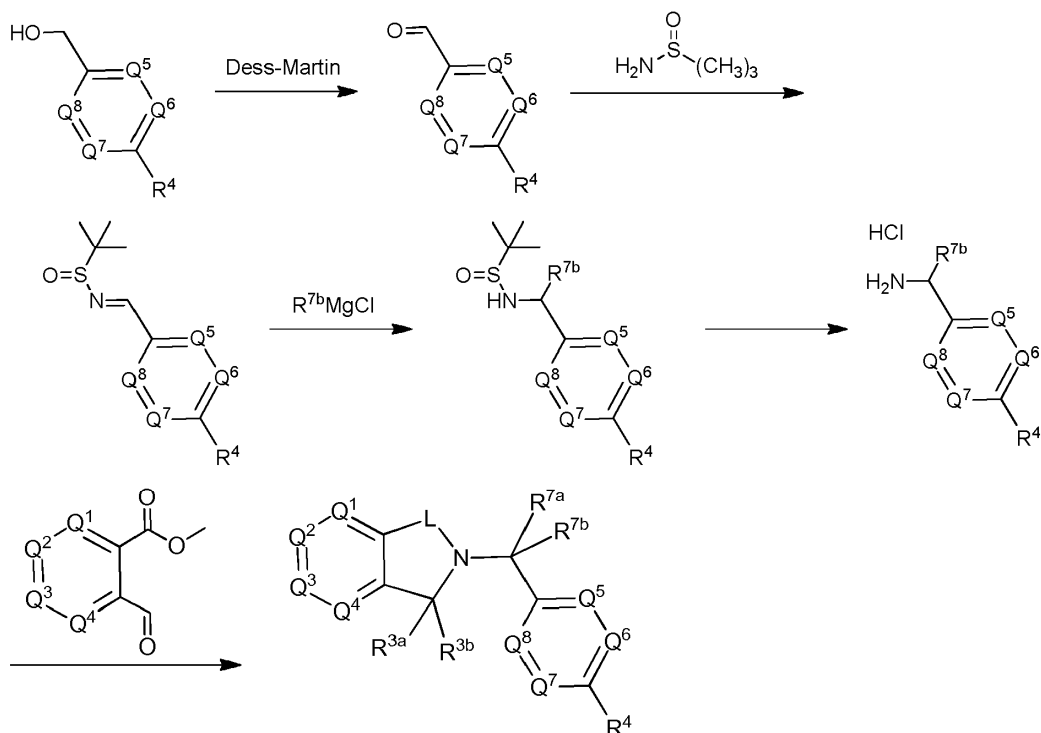


15 **[0491]** En este esquema sintético, los compuestos de Fórmulas **(B1.7)** puede prepararse de acuerdo con el **Esquema de reacción 2C** anterior haciendo reaccionar compuestos de Fórmula **(B1.3)** y **(B1.6)** usando metodología de acoplamiento convencional (por ejemplo, reacción de tipo Buchwald o química similar conocida por un experto en la materia) para dar las isoindol-1-onas ejemplares de Fórmula **(B1.7)** o de tipo similar.

20 3. RUTA SINTÉTICA 3

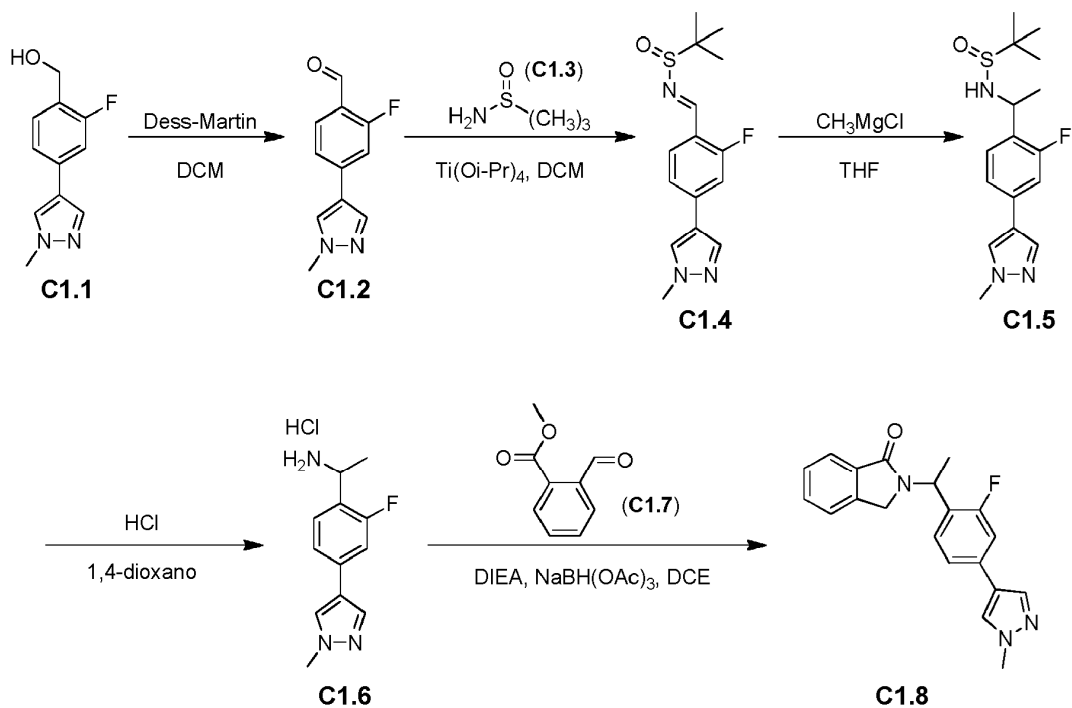
[0492] En un aspecto, pueden prepararse análogos de 2-(4-heterociclibencil)isoindolin-1-ona sustituidos de la presente invención genéricamente por el esquema de síntesis que se muestra a continuación.

Esquema 3A



[0493] Los compuestos se representan en forma genérica, con los sustituyentes como se han indicado en las 5 descripciones de compuestos en otra parte de la presente memoria. A continuación se expone un ejemplo más específico.

Esquema 3B



10

[0494] Las isoindol-1-onas ejemplares de Fórmulas (C1.8) o de tipo similar pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 3B anterior. Los compuestos de alcoholes de Fórmula (C1.1) se oxidan para dar aldehídos de Fórmula (C1.2) que después se hacen reaccionar con un compuesto de Fórmula (C1.3) para producir compuestos de Fórmula (C1.4). Los compuestos de Fórmula (C1.4) se hacen reaccionar con un reactivo de Grignard

u otro reactivo o reactivos de alquilación organometálicos apropiados conocidos por un experto en la materia para formar sulfinamidas de Fórmula (C1.5). Las sulfinamidas de Fórmula (C1.5) se desprotegen para dar las aminas de Fórmula (C1.6). Las aminas de Fórmula (C1.6) se hacen reaccionar con un compuesto de Fórmula (C1.7) para dar los compuestos de isoindolinona ejemplares de Fórmula (C1.8) o de tipo similar.

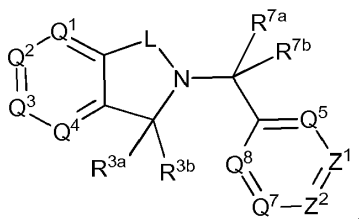
5

D. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0495] En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención. Es decir, puede proporcionarse una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0496] En un aspecto, se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto representado por una fórmula:

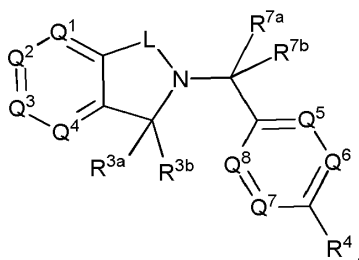
15



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde cada uno de Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre Q^6 o CR^4 , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente Q^6 o simultáneamente CR^4 ; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH_2 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH_2 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH_2 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

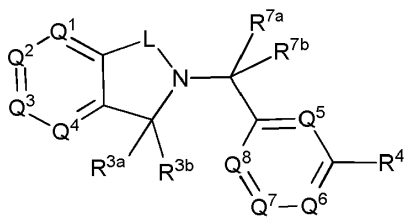
50

[0497] En un aspecto, se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto representado por una fórmula:



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH_2 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH_2 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

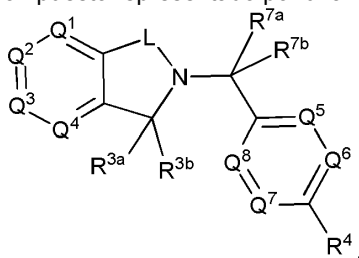
35 **[0498]** En un aspecto, se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto representado por una fórmula:



40 donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y

dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

[0499] En un aspecto, se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto representado por una fórmula:



25

donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹ y Ar²; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furopiridinilo, indazolilo, oxoindolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, pirrolopiridinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y tetrahydroquinolinilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

[0500] En un aspecto adicional, la cantidad efectiva de la presente invención es una cantidad terapéuticamente efectiva. En un aspecto adicional más, la cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva.

[0501] En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la presente invención.

[0502] En un aspecto adicional, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 10.000 nM. En un aspecto adicional más, la composición

farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 5.000 nM. En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 2.500 nM. En un aspecto aún más adicional, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 1.000 nM. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM. En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 250 nM. En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 100 nM. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 10.000 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 5.000 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 2.500 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 1.000 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 250 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, la composición farmacéutica muestra una modulación alostérica positiva de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 nM.

25 **[0503]** En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero. En un aspecto adicional más, el mamífero es un ser humano. En un aspecto adicional, se le ha diagnosticado al mamífero la necesidad de tratamiento del trastorno antes de la etapa de administración. En un aspecto adicional, se ha identificado que el mamífero necesita tratamiento del trastorno. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un trastorno neurológico y/o psiquiátrico. En un aspecto adicional más, el trastorno está asociado con la disfunción de mAChR M₁.

[0504] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico. En un aspecto adicional más, el trastorno es enfermedad de Alzheimer. En un aspecto adicional más, el trastorno se selecciona entre psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno disruptivo del comportamiento, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados a trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno del espectro autista; trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinéutico-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, discinesias inducidas por fármacos y basadas en neurodegeneración, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastornos cognitivos, demencias, y trastornos de la memoria. En otro aspecto adicional más, el trastorno es un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con la actividad del receptor M₁.

45 **[0505]** En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre trastorno de la conducta, trastorno disruptivo del comportamiento, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados a trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno del espectro autista; trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinéutico-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, discinesias inducidas por fármacos y basadas en neurodegeneración, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastornos cognitivos, demencias, y trastornos de la memoria.

55 **[0506]** En ciertos aspectos, las composiciones farmacéuticas divulgadas comprenden los compuestos de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) como principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las presentes composiciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá del hospedador concreto, y de la naturaleza y la gravedad de las afecciones para las que se administra el principio activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se preparan por cualquiera de los métodos bien conocido en la técnica de farmacia.

60 **[0507]** Como se usa en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la

presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (-ico y -oso), férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso (-ico y -oso), potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como las que se encuentran de forma natural y aminas sustituidas sintéticas. Otras bases orgánicas, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales pueden formarse sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripilamina, trometamina y similares.

15 **[0508]** Como se usa en la presente memoria, la expresión "ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables", incluye ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, y sales preparadas a partir de los mismos, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

[0509] En la práctica, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, de esta invención pueden combinarse como principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas de composición convencionales. El vehículo puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse en unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, obleas o comprimidos, que contienen cada una de ellas una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones pueden presentarse en forma de un polvo, en forma de gránulos, en forma de una solución, en forma de una suspensión en un líquido acuoso, en forma de un líquido no acuoso, en forma de una emulsión de aceite en agua o en forma de una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas farmacéuticas habituales presentadas anteriormente, los compuestos de la invención, y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos, también pueden administrarse por medios de liberación y/o dispositivos de liberación controlada. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, dichos métodos incluyen una etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. Después, el producto puede conformarse convenientemente en la presentación deseada.

40 **[0510]** Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden incluirse en composiciones farmacéuticas junto con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

45 **[0511]** El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o gas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Son ejemplos de vehículos líquidos jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva, y agua. Los ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

50 **[0512]** En la preparación de las composiciones para una forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, puede usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que pueden usarse vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares para formar presentaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Por su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas en las que se emplean excipientes farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

60 **[0513]** Puede prepararse un comprimido que contiene la composición de la presente invención mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como polvo o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

5 **[0514]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) como principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más agentes o adyuvantes terapéuticos adicionales. Las presentes composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá del hospedador concreto, y de la naturaleza y la gravedad de las afecciones para las que se administra el principio activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se preparan por cualquiera de los métodos bien conocido en la técnica de farmacia.

10 **[0515]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral pueden prepararse en forma de soluciones o suspensiones de los principios activos en agua. Puede incluirse un tensioactivo adecuado, tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Además, puede incluirse un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

15 **[0516]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final tiene que ser estéril y tiene que ser fluida de manera eficaz para cargarse fácilmente en una jeringuilla. Las composiciones farmacéuticas tienen que ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, deben protegerse preferentemente frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El excipiente puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (*por ejemplo*, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y mezclas adecuadas de los mismos.

20 **[0517]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico, tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo para espolvorear, enjuagues bucales, gargarismos, y similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse utilizando un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, mediante métodos de procesamiento convencionales. A modo de ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tenga una consistencia deseada.

25 **[0518]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal, en la que el excipiente es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los excipientes adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios pueden formarse de manera conveniente mezclando en primer lugar la composición con los excipientes ablandados o derretidos seguido del enfriamiento y conformación en moldes.

30 **[0519]** Además de los ingredientes excipientes anteriormente mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes excipientes adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes saborizantes, aglutinantes, agentes activos de superficie, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, pueden incluirse otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse también en forma de polvo o de concentrado líquido.

35 **[0520]** En el tratamiento de afecciones que requieren de la modulación alostérica positiva de la actividad del receptor mAChR M₁ un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día y puede administrarse en una sola o en múltiples dosis. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente de 0,5 a 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5,0 o de 5,0 a 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, en particular 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar.

40 El compuesto puede administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

45 **[0521]** Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una serie de factores. Dichos factores incluyen la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, y la dieta del paciente. Otros factores incluyen el tiempo y la ruta de administración, la velocidad de

excreción, la combinación de fármacos, y el tipo y la gravedad de la enfermedad concreta que se someta a terapia.

[0522] Además se divulga un método para la fabricación de un medicamento para modular la actividad del receptor mAChR M₁ (por ejemplo, el tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos asociados con una disfunción del receptor mAChR M₁) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) que comprende combinar uno o más de los compuestos, productos, o composiciones divulgadas con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, en un aspecto, se divulga un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un compuesto divulgado o al menos un producto divulgado con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0523] Las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, que normalmente se aplican en el tratamiento de las patologías anteriormente mencionadas.

[0524] También se entenderá que las composiciones divulgadas pueden prepararse a partir de los compuestos divulgados. También se entenderá que las composiciones divulgadas puedan emplearse en los métodos de uso divulgados.

E. COMPUESTOS Y COMPOSICIONES PARA SU USO

[0525] También se proporcionan compuestos, composiciones, o medicamentos de la presente invención para su uso. En un aspecto, compuestos, las composiciones o medicamentos de la presente invención son para su uso en el tratamiento de un trastorno. En un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes individuales o en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades anteriormente mencionadas, de trastornos y afecciones para las que el compuesto o los otros fármacos tengan utilidad, donde la combinación de fármacos juntos sea más segura o más efectiva que cualquiera de los fármacos individualmente. Los otros fármacos pueden administrarse a través de una ruta y en una cantidad de los mismos usada comúnmente, de manera contemporánea o secuencial con un compuesto divulgado. Cuando se usa un compuesto de la presente invención de manera contemporánea con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición en forma de dosis unitaria que contenga dichos fármacos y el compuesto divulgado. Sin embargo, la terapia combinada también puede administrarse en pautas solapadas. También se prevé que la combinación de uno o más principios activos y un compuesto divulgado pueda ser más efectiva que la de cualquiera de ellos como agente individual.

[0526] En un aspecto, los compuestos pueden coadministrarse con agentes contra el Alzheimer, inhibidores de beta-secretasa, inhibidores de gamma-secretasa, agonistas muscarínicos ortostéricos, potenciadores muscarínicos, inhibidores de colinesterasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, AINE y anticuerpos anti-amiloide. En un aspecto adicional, los compuestos pueden administrarse en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos (típicos y atípicos), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), antagonistas de 5-HT₂, inhibidores de GlyT1 y similares, tales como, pero sin limitación: risperidona, clozapina, haloperidol, fluoxetina, prazepam, xanomelina, litio, fenobarbital, y sales de los mismos y combinaciones de los mismos.

[0527] Las composiciones farmacéuticas y los compuestos para su uso de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos tal como se indica en la presente memoria que se aplican normalmente en el tratamiento de las patologías anteriormente mencionadas.

1. COMPUESTOS PARA SU USO

[0528] Los compuestos divulgados en la presente memoria son útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una serie de trastornos donde el paciente o sujeto pudiera beneficiarse de la modulación alostérica positiva selectiva del receptor M₁. En un aspecto, un tratamiento puede incluir la modulación selectiva del receptor M₁ hasta un punto que sea efectiva para afectar a la actividad colinérgica. Por lo tanto, un trastorno puede estar asociado con la actividad colinérgica, por ejemplo, hipofunción colinérgica. En un aspecto, se proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno.

[0529] También se proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento de uno o más trastornos, para los que se predice que la activación del receptor muscarínico sea beneficiosa.

[0530] La invención se refiere a composiciones químicas para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos en pacientes (preferentemente seres humanos) en las que se predice que la activación del receptor muscarínico tiene un efecto terapéutico, tales como la enfermedad de Alzheimer (tanto un efecto paliativo de síntomas cognitivos como un efecto modificador de la enfermedad), deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos del dolor (incluyendo dolor agudo, dolor neuropático y dolor inflamatorio), y trastornos del sueño.

[0531] En un aspecto, se proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de la ansiedad. Actualmente, la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta diagnóstica para trastornos, incluyendo ansiedad y trastornos relacionados. Estos incluyen: trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una enfermedad médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo.

10

[0532] También se proporciona un compuesto, composición o medicamento de la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno.

[0533] En un aspecto, el receptor NMDA es crucial para una gran variedad de procesos del SNC, y desempeña un papel en una serie de patologías en seres humanos u otras especies. La acción del receptor M₁ potencia la función del receptor NMDA, que aumenta la activación del receptor NMDA después de la liberación de glutamato del terminal presináptico. Los cambios en la neurotransmisión mediada por NMDA se han relacionado con determinados trastornos neuropsiquiátricos, tales como demencia, depresión y psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, y trastornos del aprendizaje y de la memoria, por ejemplo, trastornos de déficit de atención y autismo.

20

[0534] En un aspecto, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia o psicosis, incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada), trastorno esquizoide, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una enfermedad médica general e inducido por sustancias o inducido por drogas (fenilciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis, trastorno psicótico, psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro de la esquizofrenia" tales como trastornos de la personalidad esquizoides o esquizotípicos, o enfermedades asociadas con la psicosis (tales como la depresión mayor, trastorno maniaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés postraumático), incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos, incluyendo demencia (asociada a: enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multiinfarto, trauma, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirios, trastornos amnésicos o degeneración cognitiva asociada a la edad; trastornos de ansiedad, incluyendo trastorno por estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, trastorno por pánico, trastorno por estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debido a una enfermedad médica general; trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias, incluyendo alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhaladores, nicotina, opioides, fenilciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); obesidad, bulimia nerviosa y trastornos compulsivos de la alimentación; trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo, incluyendo trastornos depresivos; depresión, incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión posparto, síndrome premenstrual (PMS) y trastorno disfórico premenstrual (PDD), trastornos del estado de ánimo debido a una enfermedad médica general, y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias; trastornos del aprendizaje, trastorno penetrante del desarrollo, incluyendo trastorno del espectro autista, trastornos de la atención, incluyendo trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos de la conducta; trastornos relacionados con el receptor NMDA, tales como autismo, depresión, olvido benigno, trastornos del aprendizaje en la infancia y lesión craneoencefálica cerrada; trastornos del movimiento, incluyendo acinesias y síndromes acinéticos-rígidos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo post-encefálico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, complejo de demencia por parkinsonismo-ELA y calcificación de los ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de La Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad o debilidad muscular, incluyendo temblores; discinesias [incluyendo temblor (tal como temblor en reposo, temblor postural y temblor de la intención), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclonos (incluyendo mioclonos generalizados y mioclonos focales), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos) y distonía (incluyendo distonía generalizada, tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroxística, y distonía focal, tal como blefaroespasma, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre distónico del escribiente y distonía hemipléjica)]; incontinencia urinaria; daño neuronal, incluyendo daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, deterioro y pérdida auditiva, y edema cerebral; emesis; y trastornos del sueño, incluyendo insomnio y narcolepsia.

65

[0535] En un aspecto específico, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos. Los trastornos cognitivos particulares son demencia, delirios, trastornos amnésicos y la degeneración cognitiva asociada a la edad. Actualmente, la revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta diagnóstica que incluye trastornos cognitivos, incluyendo demencia, delirios, trastornos amnésicos y la degeneración cognitiva asociada a la edad. Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastornos cognitivos" incluye el tratamiento de aquellos trastornos mentales descritos en DSM-IV-TR. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan de la mano del progreso médico y científico. Por lo tanto, la expresión "trastornos cognitivos" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas. En otra realización específica, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos de ansiedad. Son trastornos de ansiedad el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo y los ataques de pánico. Actualmente, la revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta diagnóstica que incluye trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo y los ataques de pánico. Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastornos de ansiedad" incluye el tratamiento de aquellos trastornos mentales descritos en DSM-IV-TR. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan de la mano del progreso médico y científico. Por lo tanto, la expresión "trastornos de ansiedad" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

[0536] En un aspecto específico adicional, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia o la psicosis. Las patologías de la esquizofrenia o psicosis son esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada y el trastorno psicótico inducido por sustancias. Actualmente, la revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta diagnóstica que incluye la esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada y el trastorno psicótico inducido por sustancias. Como se usa en la presente memoria, la expresión "esquizofrenia o psicosis" incluye el tratamiento de los trastornos mentales descritos en DSM-W-TR. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan de la mano del progreso médico y científico. Por lo tanto, la expresión "esquizofrenia o psicosis" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

[0537] En un aspecto específico adicional, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos. Son trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos particulares la demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducido por abuso de sustancias; y tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias de abuso. Actualmente, la revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta diagnóstica que incluye la demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducido por abuso de sustancias; y tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias de abuso. Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastorno relacionado con sustancias y comportamientos adictivos" incluye el tratamiento de aquellos trastornos mentales descritos en DSM-IV-TR. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan de la mano del progreso médico y científico. Por lo tanto, la expresión "trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

[0538] En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento del dolor. Las realizaciones de dolor particulares son dolor óseo y articular (artrosis), dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor de cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológico), dolor crónico y dolor neuropático.

[0539] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de la obesidad o trastornos de la alimentación asociados con la ingesta excesiva de comida y complicaciones asociadas con las mismas. Actualmente, la obesidad se incluye en la décima edición de la International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) (1992, Organización Mundial de la Salud) como una enfermedad médica general. La revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta diagnóstica que incluye la obesidad en la presencia de factores psicológicos que afectan a una enfermedad médica. Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastornos de obesidad o de la alimentación asociados con la ingesta excesiva de comida" incluye el tratamiento de aquellas afecciones médicas y trastornos descritos en la ICD-10 y en DSM-W-TR. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación

alternativos para las afecciones médicas generales, y que estos sistemas evolucionan de la mano del progreso médico y científico. Por lo tanto, la expresión "obesidad o trastornos de la alimentación asociados con la ingesta excesiva de comida" pretende incluir afecciones y trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

5

[0540] Además, la invención proporciona compuestos para su uso en la prevención, tratamiento, control, mejora, o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones descritas en la presente memoria. Los compuestos son útiles además en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora, o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones anteriormente mencionadas en combinación con otros agentes.

10

[0541] La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos para su uso en la administración de un modulador selectivo del receptor M_1 para mejorar los resultados de tratamiento en el contexto de la terapia cognitiva o conductual. Es decir, en un aspecto, la invención se refiere a compuestos para su uso en un método coterapéutico, en el que el método puede comprender la etapa de administrar a un mamífero una cantidad y dosificación efectiva de al menos un compuesto de la invención en conexión con terapia cognitiva o conductual.

15

[0542] En un aspecto adicional, la administración mejora los resultados del tratamiento en el contexto de terapia cognitiva o conductual. La administración en relación con la terapia cognitiva o conductual puede ser continua o intermitente. No es necesario que la administración sea simultánea con la terapia y puede realizarse antes, durante, y/o después de la terapia. Por ejemplo, la terapia cognitiva o conductual puede proporcionarse dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días antes o después de la administración del compuesto. Como ejemplo adicional, la terapia cognitiva o conductual puede proporcionarse dentro de 1, 2, 3, o 4 semanas antes o después de la administración del compuesto. Como otro ejemplo adicional, la terapia cognitiva o conductual puede proporcionarse antes o después de la administración dentro de un periodo de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semividas del compuesto administrado.

20

[0543] En un aspecto, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, control, mejora, o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que puedan tener utilidad los compuestos divulgados o los demás fármacos, donde la combinación de los fármacos juntos sea más segura o más efectiva que cualquiera de los fármacos individualmente. Dichos otros fármacos pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad usada comúnmente para estos, contemporánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención de manera contemporánea con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición en forma de dosis unitaria que contenga dichos otros fármacos y un compuesto divulgado. Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en las que se administran un compuesto divulgado y uno o más fármacos distintos en diferentes pautas solapadas. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más principios activos distintos, los compuestos divulgados y los otros principios activos puedan usarse en dosis menores que cuando se usa cada uno de manera individual.

30

35

[0544] Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos distintos, además de un compuesto de la presente invención.

40

[0545] Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto divulgado no solo con otro principio activo, sino también con otros dos o más principios activos. Del mismo modo, los compuestos divulgados pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora, o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos divulgados. Dichos otros fármacos pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad usada comúnmente para estos, contemporánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención de manera contemporánea con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además de un compuesto divulgado. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos distintos, además de un compuesto de la presente invención.

45

50

[0546] La relación en peso de un compuesto divulgado al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. En general, se usará una dosis efectiva de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso de un compuesto divulgado al otro agente variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos también se encontrarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis efectiva de cada principio activo.

55

60

[0547] En dichas combinaciones, pueden administrarse por separado o conjuntamente un compuesto divulgado y otros principios activos. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, concurrente con, o posterior a la administración de otros agentes.

65

[0548] Por consiguiente, los compuestos objeto pueden usarse solos o en combinación con otros agentes que se

sabe que son beneficiosos en las indicaciones objeto u otros fármacos que afectan a receptores o a enzimas que aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia, o reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos divulgados. El compuesto objeto y el otro agente pueden coadministrarse, bien en terapia concomitante o en una combinación fija.

5

[0549] En un aspecto, el compuesto puede emplearse en combinación con agentes anti-alzheimer, inhibidores de beta-secretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, AINE, incluyendo ibuprofeno, vitamina E, y anticuerpos anti-amiloide. En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de la melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiacepinas, barbitúricos, antagonistas de 5HT-2, y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropión, buspriona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaína de cloral, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, trazazolam, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepizolam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, Zolpidem, y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto objeto puede administrarse conjuntamente con el uso de métodos físicos, tales como con fototerapia o electroestimulación.

[0550] En un aspecto adicional, el compuesto puede emplearse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de descarboxilasa extracerebral, tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos, tales como biperiden (opcionalmente como su sal de clorhidrato o de lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores de COMT, tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del receptor de serotonina y agonistas del receptor de dopamina, tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol se usan generalmente en su forma no de sal.

[0551] En un aspecto adicional, el compuesto puede emplearse en combinación con un compuesto de las clases de agentes neurolépticos fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos, cuando se usan en combinación con el compuesto objeto, pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flurfenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona se usan comúnmente en una forma no de sal. Por lo tanto, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisulprida, benzhexol, bromocriptina, biperiden, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergólido, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

[0552] En un aspecto, el compuesto puede emplearse en combinación con un agente antidepresivo o ansiolítico, incluyendo inhibidores de la recaptación de norepinefrina (incluyendo tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNIR), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas de α -adrenorreceptor, antagonistas del receptor de neurocinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiacepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT1A, especialmente agonistas parciales de 5-HT1A, y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Los agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida; venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato,

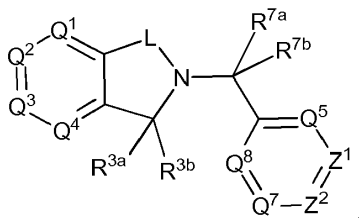
diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0553] En los compuestos para su uso en el tratamiento de afecciones que requieren la activación del receptor muscarínico, un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que pueden administrarse en una sola o en múltiples dosis. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, en particular 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de las dosis específicas para cualquier paciente particular pueden modificarse y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el hospedador que se somete a tratamiento.

[0554] Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a compuestos para su uso en la activación o modulación del receptor muscarínico en al menos una célula. En un aspecto adicional, la célula es de mamífero, por ejemplo, de ser humano. En un aspecto adicional, la célula se ha aislado de un sujeto antes de la etapa de puesta en contacto. En un aspecto adicional, la puesta en contacto es mediante administración a un sujeto.

a. COMPUESTOS PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO ASOCIADO CON LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO DE ACETILCOLINA

[0555] Un método para el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero puede comprender la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

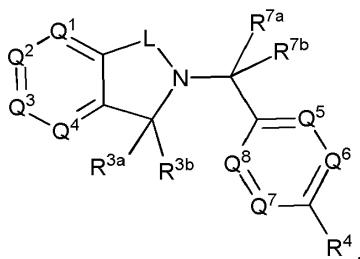


donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde cada uno de Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre Q^6 o CR^4 , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente Q^6 o simultáneamente CR^4 ; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, NR^9 , $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH_2 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-

oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

[0556] Se divulga un método para el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

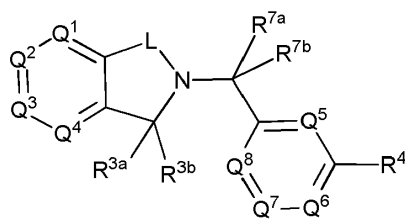
15



donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)-, y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

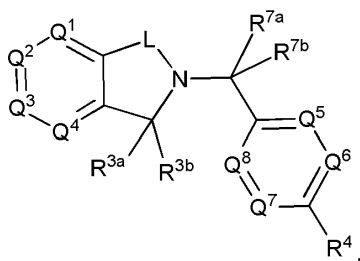
[0557] Se divulga un método para el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

50



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH_2 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisoxadiazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

35 **[0559]** Se divulga un método para el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



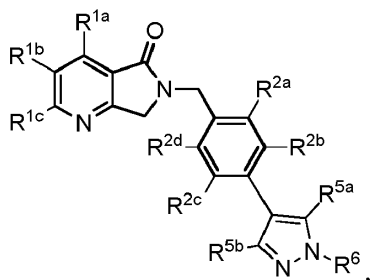
40 donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, alqueno C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6,

haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 y Ar^2 ; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Ar^2 es un heterocicilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; y donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

[0560] En un aspecto adicional, el compuesto administrado es un compuesto divulgado o un producto de un método divulgado para fabricar un compuesto. En un aspecto adicional más, una cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. En un aspecto adicional más, una cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva.

[0561] En un aspecto adicional, Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, Ar^2 se selecciona entre furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furopiridinilo, indazolilo, oxoindolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, pirrolopiridinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y tetrahydroquinolinilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0562] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado tiene una estructura representada por una fórmula:

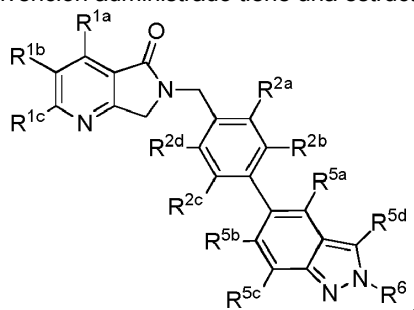


30

donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

35

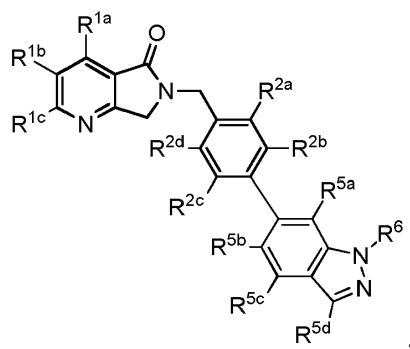
[0563] Un compuesto de la presente invención administrado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

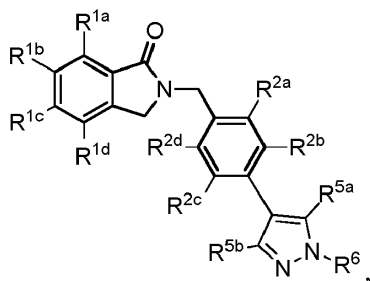
[0564] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado tiene una estructura representada por una fórmula:

45



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0565] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado tiene una estructura representada por una fórmula:

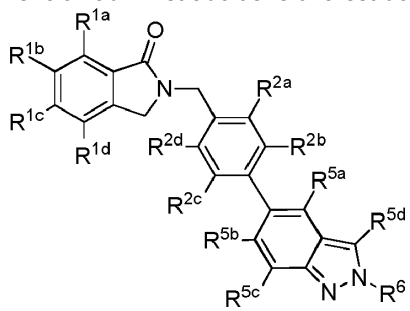


10

donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15

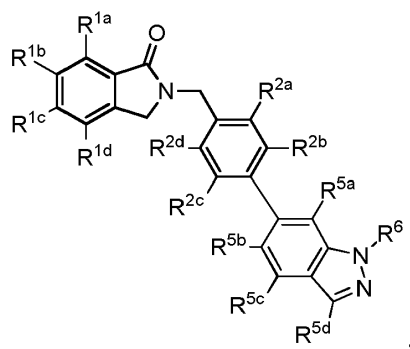
[0566] Un compuesto de la presente invención administrado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0567] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado tiene una estructura representada por una fórmula:

25



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0568] En un aspecto adicional, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 10.000 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 5.000 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 2.500 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 1.000 nM. En un aspecto adicional, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 500 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 250 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 100 nM.

[0569] En un aspecto adicional, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre aproximadamente 10.000 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre aproximadamente 5.000 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre aproximadamente 2.500 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre aproximadamente 1.000 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre aproximadamente 500 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre aproximadamente 250 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, la potenciación de la actividad de mAChR M_1 es modulación alostérica positiva de la actividad de mAChR M_1 .

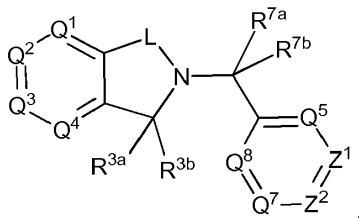
[0570] En un aspecto, el mamífero es un ser humano. En un aspecto adicional, se le ha diagnosticado al mamífero la necesidad de tratamiento del trastorno antes de la etapa de administración. En un aspecto adicional más, el método comprende adicionalmente la etapa de identificar un mamífero que necesita tratamiento del trastorno.

[0571] En un aspecto adicional, el trastorno es un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con la disfunción de mAChR M_1 . En un aspecto adicional más, el trastorno se selecciona entre psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno disruptivo del comportamiento, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados a trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno del espectro autista; trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, discinesias inducidas por fármacos y basadas en neurodegeneración, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastornos cognitivos, demencias, y trastornos de la memoria. En un aspecto adicional más, el trastorno se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, un trastorno del sueño, un trastorno por dolor y un trastorno cognitivo. En otro aspecto adicional más, el trastorno es enfermedad de Alzheimer. En un aspecto adicional más, el trastorno por dolor se selecciona entre dolor neuropático, síndrome de dolor central, síndrome de dolor postoperatorio, dolor óseo y articular, dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor de cáncer, dolor miofascial, dolor perioperatorio, dolor crónico, dismenorrea, dolor inflamatorio, cefalea, cefalea por migrañas, cefalea

en racimos, cefalea, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, y alodinia secundaria.

b. POTENCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO DE ACETILCOLINA

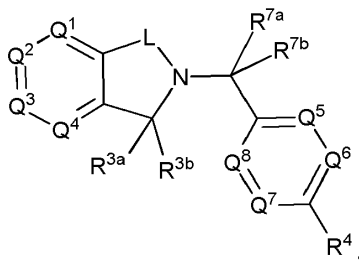
- 5 **[0572]** Se divulga un método para la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



10

- donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde cada uno de Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre Q^6 o CR^4 , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente Q^6 o simultáneamente CR^4 ; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N;
- 15 donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolpiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH_2 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40

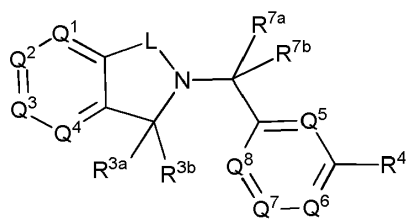
- 45 **[0573]** Se divulga un método para la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se

selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)-, y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

[0574] Se divulga un método para la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

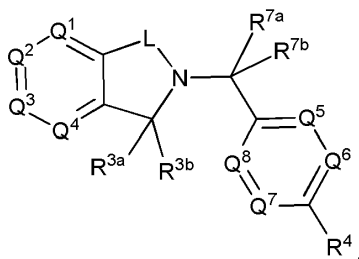


donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)-, y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo,

pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

[0575] Se divulga un método para la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

15



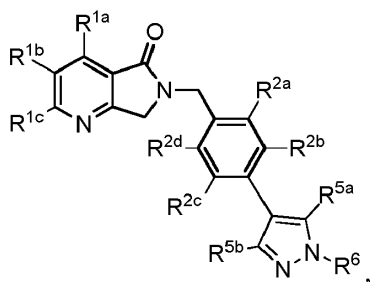
donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alquenilo C1-C6, alquino C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 y Ar^2 ; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Ar^2 es un heterociclilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; y donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

[0576] En un aspecto adicional, el compuesto administrado es un compuesto divulgado o un producto de un método divulgado para fabricar un compuesto. En un aspecto adicional más, una cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. En un aspecto adicional más, una cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva.

[0577] En un aspecto adicional, Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, Ar^2 se selecciona entre furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furopiridinilo, indazolilo, oxoindolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, pirrolopiridinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y tetrahydroquinolinilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

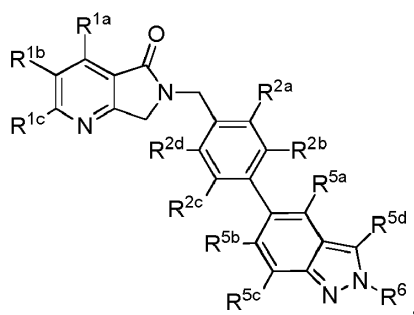
[0578] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado tiene una estructura representada por una fórmula:

55



donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0579] Un compuesto de la presente invención administrado tiene una estructura representada por una fórmula:

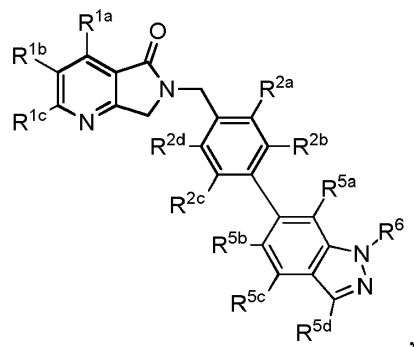


10

donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15

[0580] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado tiene una estructura representada por una fórmula:

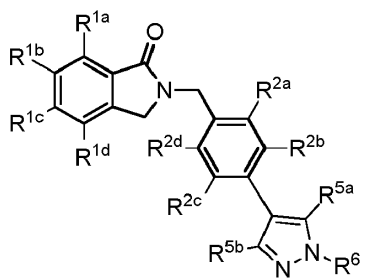


20

donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

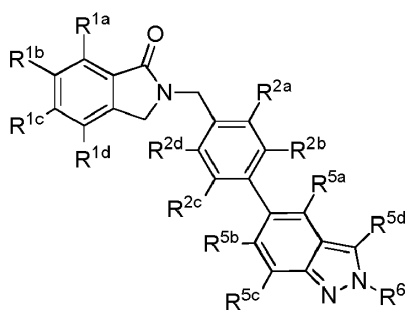
25

[0581] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

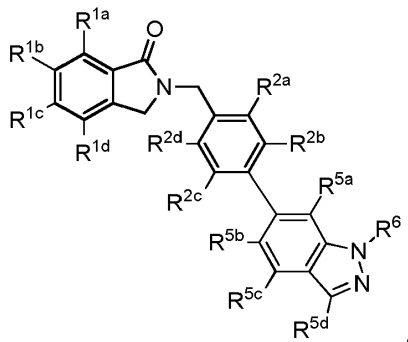
[0582] Un compuesto de la presente invención administrado tiene una estructura representada por una fórmula:



10

donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15 **[0583]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado tiene una estructura representada por una fórmula:



20 donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0584] En un aspecto adicional, la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina aumenta la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina. En un aspecto adicional más, la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina es un agonismo parcial del receptor muscarínico de acetilcolina. En un aspecto adicional más, la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina es una modulación alostérica parcial del receptor muscarínico de acetilcolina.

30 **[0585]** Un compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 10.000 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 5.000 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 2.500 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto muestra una

potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 1.000 nM. En un aspecto adicional, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 250 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 100 nM.

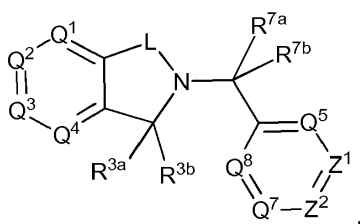
[0586] En un aspecto adicional, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 10.000 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 5.000 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 2.500 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 1.000 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 250 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, la potenciación de la actividad de mAChR M₁ es modulación alostérica positiva de la actividad de mAChR M₁.

[0587] En un aspecto, el mamífero es un ser humano. En un aspecto adicional, al mamífero se le ha diagnosticado la necesidad de potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina antes de la etapa de administración. En un aspecto adicional más, el método comprende adicionalmente la etapa de identificar un mamífero que necesita potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina. En un aspecto adicional más, el receptor muscarínico de acetilcolina es mAChR M₁. En otro aspecto adicional más, la potenciación de la actividad de mAChR M₁ trata un trastorno asociado con la actividad de mAChR M₁ en el mamífero.

[0588] En un aspecto adicional, la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero trata un trastorno neurológico y/o psiquiátrico. En un aspecto adicional más, el trastorno neurológico y/o psiquiátrico está asociado con una disfunción de mAChR M₁. En un aspecto adicional más, el trastorno se selecciona entre psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno disruptivo del comportamiento, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados a trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno del espectro autista; trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, discinesias inducidas por fármacos y basadas en neurodegeneración, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastornos cognitivos, demencias, y trastornos de la memoria. En un aspecto adicional más, el trastorno se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, un trastorno del sueño, un trastorno por dolor y un trastorno cognitivo. En otro aspecto adicional más, el trastorno es enfermedad de Alzheimer. En un aspecto adicional más, el trastorno por dolor se selecciona entre dolor neuropático, síndrome de dolor central, síndrome de dolor postoperatorio, dolor óseo y articular, dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor de cáncer, dolor miofascial, dolor perioperatorio, dolor crónico, dismenorrea, dolor inflamatorio, cefalea, cefalea por migrañas, cefalea en racimos, cefalea, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, y alodinia secundaria.

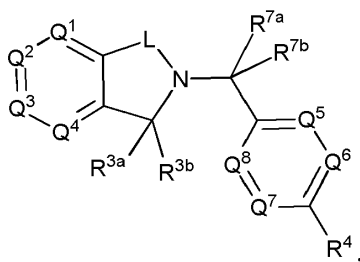
c. COMPUESTOS PARA USO EN LA POTENCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO DE ACETILCOLINA EN CÉLULAS

[0589] Se divulga un método para la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde cada uno de Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre Q^6 o CR^4 , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente Q^6 o simultáneamente CR^4 ; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

[0590] Se divulga un método para la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

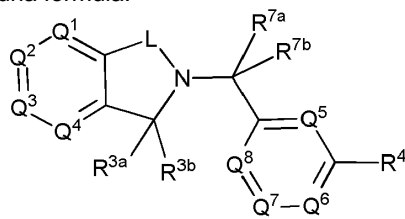


donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre

benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 5 pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo 10 C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

15

[0591] Se divulga un método para la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

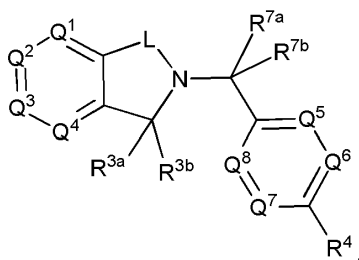


20

donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)-, y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 40 pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo 45 C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

50

[0592] Se divulga un método para la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que 55 tiene una estructura representada por una fórmula:

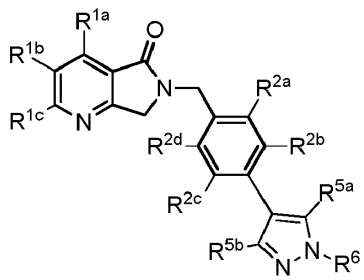


donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, alquino C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 y Ar^2 ; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Ar^2 es un heterocicilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; y donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

[0593] En un aspecto adicional, el compuesto que se pone en contacto con la célula es un compuesto de la presente invención o un producto de un método divulgado para fabricar un compuesto. En un aspecto adicional más, una cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. En un aspecto adicional más, una cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva.

[0594] En un aspecto adicional, Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, Ar^2 se selecciona entre furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, fupiridinilo, indazolilo, oxoindolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, pirrolopiridinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y tetrahydroquinolinilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

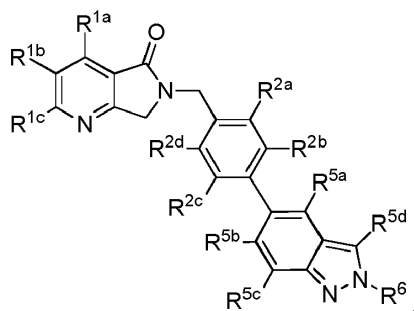
[0595] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado que se pone en contacto con la célula tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

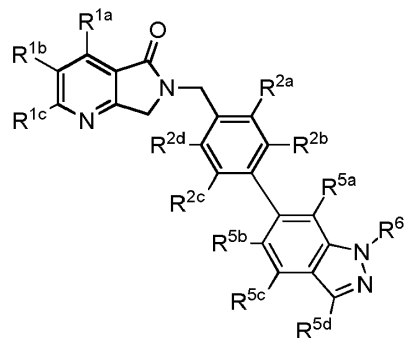
[0596] En un aspecto adicional, el compuesto de la presente invención que se pone en contacto con la célula tiene

una estructura representada por una fórmula:



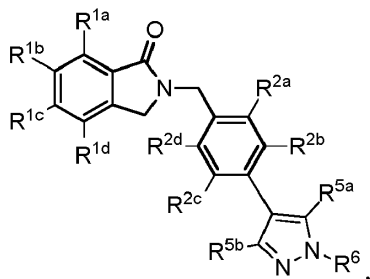
5 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

10 **[0597]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado que se pone en contacto con la célula tiene una estructura representada por una fórmula:



15 donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0598] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado que se pone en contacto con la célula tiene una estructura representada por una fórmula:

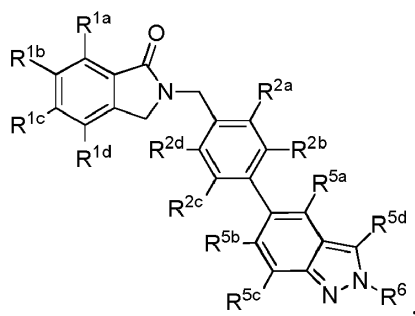


20

donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

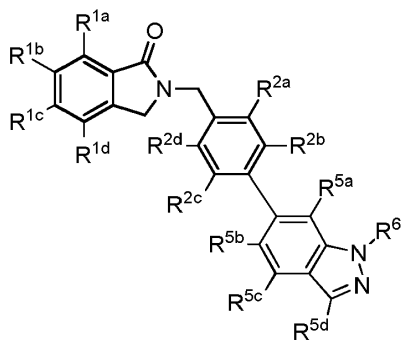
25

[0599] En un aspecto adicional, el compuesto de la presente invención que se pone en contacto con la célula tiene una estructura representada por una fórmula:



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0600] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado que se pone en contacto con la célula tiene una estructura representada por una fórmula:



10

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

15

[0601] En un aspecto adicional, el receptor muscarínico de acetilcolina es mAChR M_1 .

[0602] En un aspecto adicional, la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina aumenta la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina. En un aspecto adicional más, la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina es un agonismo parcial de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina. En un aspecto adicional más, la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina es una modulación alostérica parcial de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina.

[0603] En un aspecto adicional, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 10.000 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 5.000 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 2.500 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 1.000 nM. En un aspecto adicional, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 500 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 250 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de menos de aproximadamente 100 nM.

35

[0604] En un aspecto adicional, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre de aproximadamente 10.000 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre de aproximadamente 5.000 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre de aproximadamente 2.500 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M_1 con una CE_{50} de entre de aproximadamente 1.000 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una

40

potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 250 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto de la presente invención muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, la potenciación de la actividad de mAChR M₁ es modulación alostérica positiva de la actividad de mAChR M₁.

10 **[0605]** En un aspecto, la célula es de mamífero. En un aspecto adicional más, la célula es de ser humano. En un aspecto adicional más, la célula se ha aislado de un mamífero antes de la etapa de puesta en contacto. En otro aspecto adicional más, el contacto se realiza por administración a un mamífero.

15 **[0606]** En un aspecto adicional, al mamífero se le ha diagnosticado la necesidad de potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina antes de la etapa de administración. En un aspecto adicional más, el método comprende adicionalmente la etapa de identificar un mamífero que necesita potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina.

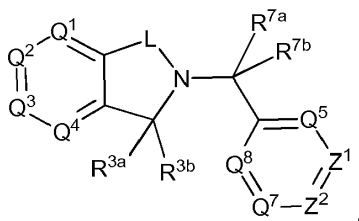
20 **[0607]** En un aspecto adicional, la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina trata una disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina. En un aspecto adicional más, la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina trata un trastorno asociado con una disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en el mamífero. En un aspecto adicional más, al mamífero se le ha diagnosticado la necesidad de potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina antes de la etapa de administración. En otro aspecto adicional más, el tratamiento comprende adicionalmente la etapa de identificar un mamífero que necesita potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina.

25 **[0608]** En un aspecto adicional, la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en al menos una célula trata un trastorno neurológico y/o psiquiátrico. En un aspecto adicional más, el trastorno neurológico y/o psiquiátrico está asociado con una disfunción de mAChR M₁. En un aspecto adicional más, el trastorno se selecciona entre psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno disruptivo del comportamiento, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados a trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno del espectro autista; trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, discinesias inducidas por fármacos y basadas en neurodegeneración, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastornos cognitivos, demencias, y trastornos de la memoria. En un aspecto adicional más, el trastorno se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, un trastorno del sueño, un trastorno por dolor y un trastorno cognitivo. En otro aspecto adicional más, el trastorno es enfermedad de Alzheimer. En un aspecto adicional más, el trastorno por dolor se selecciona entre dolor neuropático, síndrome de dolor central, síndrome de dolor postoperatorio, dolor óseo y articular, dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor de cáncer, dolor miofascial, dolor perioperatorio, dolor crónico, dismenorrea, dolor inflamatorio, cefalea, cefalea por migrañas, cefalea en racimos, cefalea, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, y alodinia secundaria.

45

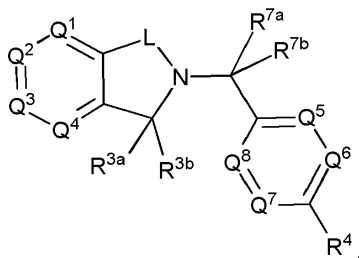
2. COMPUESTOS PARA USO EN MÉTODOS COTERAPÉUTICOS

50 **[0609]** La presente invención se refiere adicionalmente a la administración de un potenciador selectivo de mAChR M₁ para mejorar los resultados del tratamiento en el contexto de la terapia cognitiva o conductual. Se divulga un método coterapéutico que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



55 donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde cada uno de Z¹ y Z² se selecciona independientemente entre Q⁶ o CR⁴, con la condición de que Z¹ y Z² no sean simultáneamente Q⁶ o simultáneamente CR⁴; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N;

- donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.
- 30 **[0610]** Se divulga un método coterapéutico que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

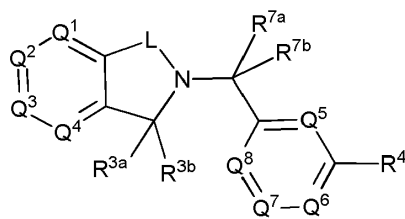


- 35 donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y
- 55

Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

10

[0611] Se divulga un método coterapéutico que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

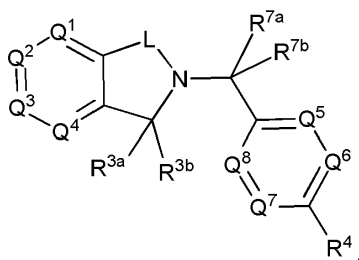


15

donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)-, y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

15

[0612] Se divulga un método coterapéutico que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

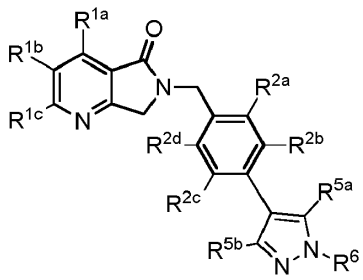


donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, alquino C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 y Ar^2 ; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Ar^2 es un heterociclilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; y donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

[0613] En un aspecto adicional, el compuesto administrado para el método coterapéutico es un compuesto divulgado o un compuesto de la presente invención o un producto de un método divulgado para fabricar un compuesto. En un aspecto adicional más, una cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. En un aspecto adicional más, una cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva.

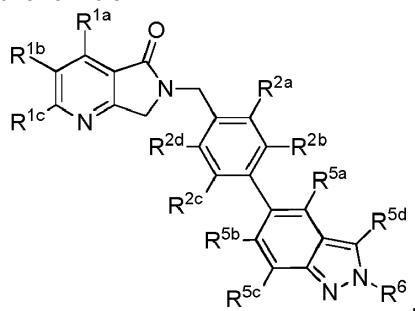
[0614] En un aspecto adicional, Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6. En un aspecto adicional más, Ar^2 se selecciona entre furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furopiridinilo, indazolilo, oxoindolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, pirrolopiridinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y tetrahydroquinolinilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6.

[0615] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado por el método coterapéutico tiene una estructura representada por una fórmula:



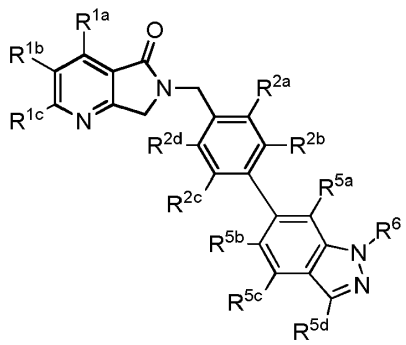
donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0616] En un aspecto adicional, el compuesto de la presente invención administrado por el método coterapéutico tiene una estructura representada por una fórmula:



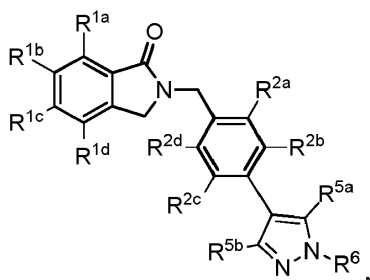
5 donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

10 **[0617]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado por el método coterapéutico tiene una estructura representada por una fórmula:



15 donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

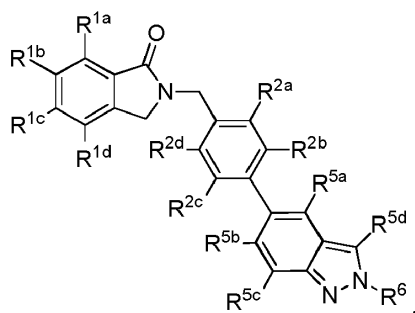
20 **[0618]** En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado por el método coterapéutico tiene una estructura representada por una fórmula:



25 donde cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0619] En un aspecto adicional, el compuesto de la presente invención administrado por el método coterapéutico tiene una estructura representada por una fórmula:

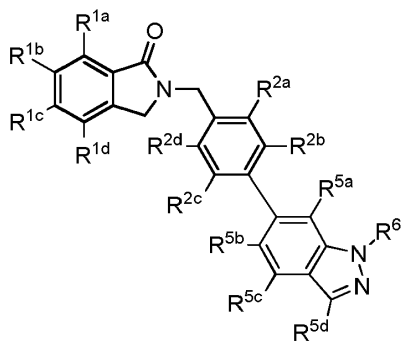
30



donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0620] En un aspecto adicional, el compuesto divulgado administrado por el método coterapéutico tiene una estructura representada por una fórmula:

10



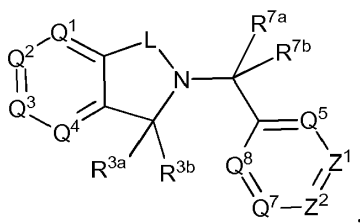
donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

[0621] En un aspecto adicional, la administración mejora los resultados del tratamiento en el contexto de terapia cognitiva o conductual. La administración en relación con la terapia cognitiva o conductual puede ser continua o intermitente. No es necesario que la administración sea simultánea con la terapia y puede realizarse antes, durante, y/o después de la terapia. Por ejemplo, la terapia cognitiva o conductual puede proporcionarse dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días antes o después de la administración del compuesto. Como ejemplo adicional, la terapia cognitiva o conductual puede proporcionarse dentro de 1, 2, 3, o 4 semanas antes o después de la administración del compuesto. Como otro ejemplo adicional, la terapia cognitiva o conductual puede proporcionarse antes o después de la administración dentro de un periodo de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 semividas del compuesto administrado. Se entiende que los métodos coterapéuticos divulgados pueden usarse junto con los compuestos, composiciones, kits y usos divulgados.

3. FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO

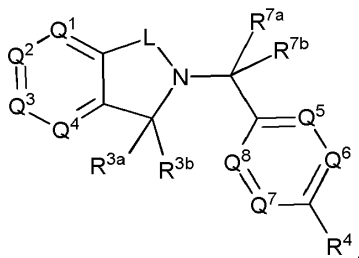
30

[0622] En un aspecto, se divulga un medicamento que comprende uno o más compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde cada uno de Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre Q^6 o CR^4 , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente Q^6 o simultáneamente CR^4 ; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, $-NR^9-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

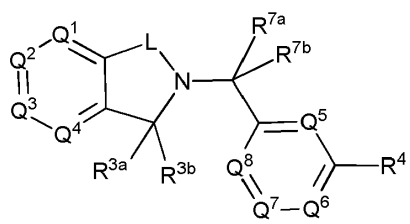
[0623] En varios aspectos, se divulgan uno o más compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, $-NR^9-$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzoisoxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo,

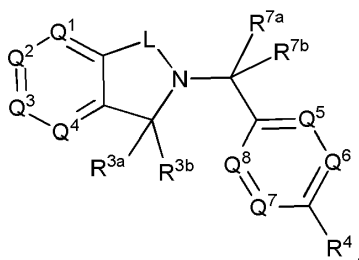
imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

[0624] En varios aspectos, se divulga un medicamento que comprende uno o más compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)-, y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

[0625] En un aspecto, se divulga un medicamento que comprende uno o más compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:

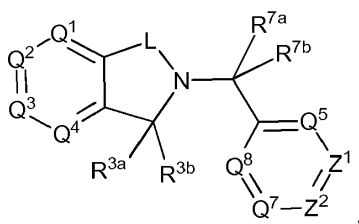


donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, alquino C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 y Ar^2 ; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Ar^2 es un heterociclilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; y donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

[0626] En varios aspectos, se divulgan métodos para la preparación de un medicamento para modular la actividad de mAChR M_1 (por ejemplo, el tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos asociados con una disfunción de mAChR M_1) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) que comprenden combinar uno o más compuestos, productos o composiciones divulgadas, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, o polimorfo de los mismos, con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se entiende que los métodos divulgados pueden realizarse con los compuestos, productos y composiciones farmacéuticas divulgadas. También se entiende que los métodos divulgados pueden emplearse en combinación con los métodos de uso divulgados.

4. USO DE COMPUESTOS

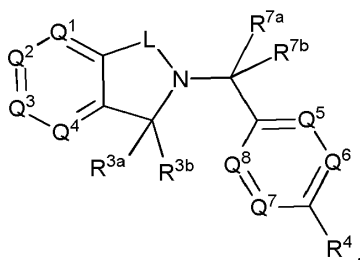
[0627] También se proporcionan los usos de los compuestos y productos divulgados. En un aspecto, se divulga el uso de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde cada uno de Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre Q^6 o CR^4 , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente Q^6 o simultáneamente CR^4 ; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil

C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

[0628] En varios aspectos, se divulga el uso de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

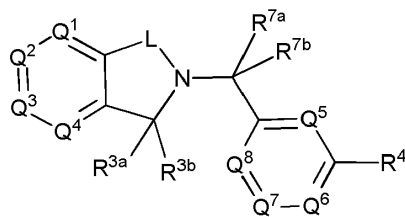


25

donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del

mismo.

[0629] En varios aspectos, se divulga el uso de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

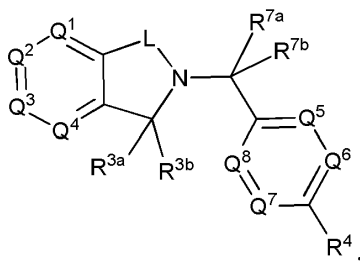


5

donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 , Ar^2 , $-L^2-Ar^1$, $-L^2-Ar^2$, y Cy^1 ; donde L^2 se selecciona entre $-CR^{8a}R^{8b}$, $-O-$, $-NR^9$, $-S-$, $-(S=O)-$, y $-(SO_2)-$; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar^2 se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar^2 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy^1 es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy^1 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo.

[0630] En un aspecto, se divulga el uso de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

40



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alquenilo C1-C6, alquinilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y

CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹ y Ar²; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Ar² es un heterocícilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; y donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

15 **[0631]** En un aspecto adicional, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 10.000 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 5.000 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 2.500 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una
20 potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 1.000 nM. En un aspecto adicional, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de aproximadamente 250 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de menos de
25 aproximadamente 100 nM.

[0632] En un aspecto adicional, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre aproximadamente 10.000 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre aproximadamente
30 5.000 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre aproximadamente 2.500 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre aproximadamente 1.000 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre aproximadamente 500 nM a
35 aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre aproximadamente 250 nM a aproximadamente 1 nM. En un aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM. En otro aspecto adicional más, el compuesto usado muestra una potenciación de la actividad de mAChR M₁ con una CE₅₀ de entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente
40 1 nM. En un aspecto adicional más, la potenciación de la actividad de mAChR M₁ es modulación alostérica positiva de la actividad de mAChR M₁.

[0633] En un aspecto adicional, el uso se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o un producto divulgado de un método de
45 fabricación divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, para su uso como medicamento.

[0634] En un aspecto adicional, el uso se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o un producto divulgado de un método de
50 fabricación divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, donde un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla estrechamente con una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o el producto de un método de fabricación divulgado.

[0635] En varios aspectos, el uso se refiere a un tratamiento de un trastorno en un mamífero. También se divulga el
55 uso de un compuesto para la activación del receptor mAChR M₁. En un aspecto, el uso está caracterizado por que el mamífero es un ser humano. En un aspecto, el uso está caracterizado por que el trastorno es un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con una disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina. En un aspecto, el trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina se trata mediante la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero.
60

[0636] En un aspecto adicional, el uso se refiere a la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con una disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero. En un aspecto adicional, el medicamento se usa en el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con una disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero.

65 **[0637]** En un aspecto adicional, el uso se refiere a la potenciación de la actividad del receptor muscarínico de

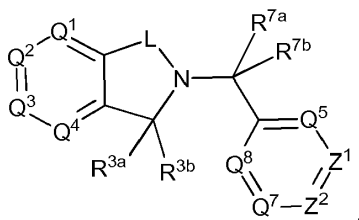
acetilcolina en un mamífero. En un aspecto adicional, el uso se refiere al agonismo parcial de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero. En un aspecto adicional, el uso se refiere a la modulación de la actividad de mAChR M₁ en un mamífero. En un aspecto adicional más, el uso se refiere a la modulación de la actividad de mAChR M₁ en una célula. En un aspecto adicional más, el uso se refiere al agonismo alostérico parcial de mAChR M₁ en una célula. En otro aspecto adicional más, el mamífero es un ser humano.

[0638] En un aspecto adicional, el uso es el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico. En otro aspecto adicional más, el trastorno es un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con la actividad del receptor M₁. En un aspecto adicional más, el trastorno se selecciona entre psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno disruptivo del comportamiento, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados a trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno del espectro autista; trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, discinesias asociadas con trastornos del movimiento, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastornos cognitivos, demencias, y trastornos de la memoria. En otro aspecto adicional más, el trastorno se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, un trastorno del sueño, un trastorno por dolor y un trastorno cognitivo. En un aspecto adicional más, el trastorno es enfermedad de Alzheimer. En un aspecto adicional más, en el que el trastorno por dolor se selecciona entre dolor neuropático, síndrome de dolor central, síndrome de dolor postoperatorio, dolor óseo y articular, dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor de cáncer, dolor miofascial, dolor perioperatorio, dolor crónico, dismenorrea, dolor inflamatorio, cefalea, cefalea por migrañas, cefalea en racimos, cefalea, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, y alodinia secundaria.

[0639] Se entiende que los usos divulgados pueden emplearse junto con los compuestos, métodos, composiciones y kits divulgados. En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto divulgado o un producto divulgado en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con la disfunción del receptor mAChR M₁ en un mamífero. En un aspecto adicional, el trastorno es un trastorno neurológico y/o psiquiátrico.

30 5. KITS

[0640] En un aspecto, se divulgan kits que comprenden al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



35 donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde cada uno de Z¹ y Z² se selecciona independientemente entre Q⁶ o CR⁴, con la condición de que Z¹ y Z² no sean simultáneamente Q⁶ o simultáneamente CR⁴; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -S(O)-, y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisoxadiazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolpiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo,

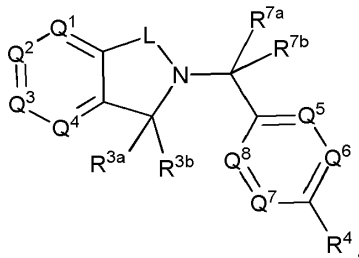
quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, y uno o más de:

10

- (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad de mAChR M₁;
- (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad de mAChR M₁;
- (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la actividad colinérgica;
- (d) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la actividad colinérgica;
- (e) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la actividad del receptor mAChR M₁; o
- (f) instrucciones para administrar el compuesto junto con terapia cognitiva o conductual.

15

[0641] En varios aspectos, se divulgan kits que comprenden al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



20

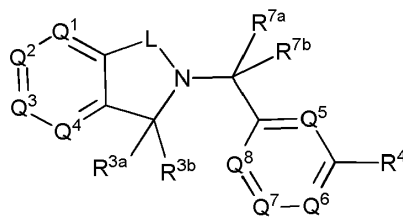
donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶, Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalqueno C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a}, y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, y uno o más de:

55

- (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad de mAChR M₁;
- (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad de mAChR M₁;
- (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la actividad colinérgica;

- (d) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la actividad colinérgica;
 (e) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la actividad del receptor mAChR M₁; o
 (f) instrucciones para administrar el compuesto junto con terapia cognitiva o conductual.

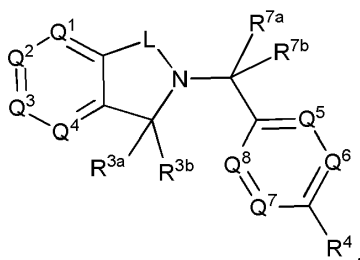
5 **[0642]** En varios aspectos, se divulgan kits que comprenden al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L se selecciona entre -(C=O)-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde Q¹ se selecciona entre N y CR^{1a}; donde Q² se
 10 selecciona entre N y CR^{1b}; donde Q³ se selecciona entre N y CR^{1c}; donde Q⁴ se selecciona entre N y CR^{1d}; y donde
 0, 1, o 2 de Q¹, Q², Q³, y Q⁴ son N; donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d}, cuando está presente, se selecciona
 independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-
 C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-
 15 alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Q⁵ se selecciona entre N y CR^{2a}; donde Q⁶ se selecciona entre N y
 CR^{2b}; donde Q⁷ se selecciona entre N y CR^{2c}; donde Q⁸ se selecciona entre N y CR^{2d}; y donde 0, 1, o 2 de Q⁵, Q⁶,
 Q⁷, y Q⁸ son N; donde cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d}, cuando está presente, se selecciona independientemente
 entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-
 alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y
 20 dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-
 C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁴ se selecciona entre Ar¹, Ar², -L²-Ar¹, -L²-Ar², y Cy¹; donde
 L² se selecciona entre -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -NR⁹-, -S-, -(S=O)- y -(SO₂)-; donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona
 independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R⁹ se
 selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde Ar¹ se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido
 25 con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo
 C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde Ar² se selecciona entre
 benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo,
 benzotiofenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, furanilo, furopiridinilo, imidazolilo,
 imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo,
 30 oxazolilo, oxoindolinilo, 2'-oxoespiro[1,3]dioxolan-2,3'-indolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo,
 pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, y triazolilo; y
 Ar² está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi
 C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6; y donde Cy¹ es un
 heterocicloalquilo C2-C5 o heterocicloalquenilo C2-C5, y donde Cy¹ está sustituido con 0-3 sustituyentes
 35 seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, NH₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo
 C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, y donde dos de los sustituyentes están unidos opcionalmente de
 forma covalente, y junto con los átomos intermedios, comprenden un grupo de anillo condensado de 3 a 6 miembros
 opcionalmente sustituido; donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo
 C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del
 mismo, y uno o más de:

- 40 (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad de mAChR M₁;
 (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad de mAChR M₁;
 (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la actividad colinérgica;
 (d) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la actividad colinérgica;
 45 (e) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la actividad del receptor mAChR M₁; o
 (f) instrucciones para administrar el compuesto junto con terapia cognitiva o conductual.

[0643] En un aspecto, se divulgan kits que comprenden al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L se selecciona entre $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ y $-(SO_2)-$; donde Q^1 se selecciona entre N y CR^{1a} ; donde Q^2 se selecciona entre N y CR^{1b} ; donde Q^3 se selecciona entre N y CR^{1c} ; donde Q^4 se selecciona entre N y CR^{1d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^1 , Q^2 , Q^3 , y Q^4 son N; donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, alquino C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Q^5 se selecciona entre N y CR^{2a} ; donde Q^6 se selecciona entre N y CR^{2b} ; donde Q^7 se selecciona entre N y CR^{2c} ; donde Q^8 se selecciona entre N y CR^{2d} ; y donde 0, 1, o 2 de Q^5 , Q^6 , Q^7 , y Q^8 son N; donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6; donde cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; donde R^4 se selecciona entre Ar^1 y Ar^2 ; donde Ar^1 se selecciona entre fenilo, indenilo, y naftalenilo; y sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; donde Ar^2 es un heterociclilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C8; y donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo, y uno o más de:

- (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad de mAChR M_1 ;
- (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad de mAChR M_1 ;
- (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la actividad colinérgica;
- (d) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la actividad colinérgica;
- (e) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la actividad del receptor mAChR M_1 ; o
- (f) instrucciones para administrar el compuesto junto con terapia cognitiva o conductual.

[0644] En varios aspectos adicionales, se divulgan kits que comprenden al menos un compuesto divulgado o al menos un producto de un método divulgado y al menos un agente que se sabe que tener actividad agonista del receptor M_1 .

[0645] En un aspecto adicional, el kit comprende un compuesto divulgado o un producto de un método divulgado.

[0646] En un aspecto adicional, el al menos un compuesto y el al menos un agente se han formulado conjuntamente. En un aspecto adicional más, el al menos un compuesto y el al menos un agente están envasados conjuntamente.

[0647] Los kits también pueden comprender compuestos y/o productos co-envasados, co-formulados, y/o co-administrados con otros compuestos. Por ejemplo, un fabricante de fármacos, un vendedor de fármacos, un médico, una oficina de farmacia, o un farmacéutico pueden proporcionar un kit que comprende un compuesto y/o producto divulgado y otro componente para su administración a un paciente.

[0648] Se entiende que los kits divulgados pueden prepararse a partir de los compuestos, productos y composiciones farmacéuticas divulgadas. También se entiende que los kits divulgados pueden emplearse junto con los métodos de uso divulgados.

6. SUJETOS

[0649] El sujeto de los métodos divulgados en la presente memoria puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un pájaro, un reptil, o un anfibio. Por lo tanto, el sujeto de los métodos divulgados en la presente memoria puede ser un ser humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no indica una edad o sexo particular. Por lo tanto, se pretenden incluir sujetos adultos y recién nacidos, así como fetos, ya sean del sexo masculino o femenino. Un paciente se refiere a un sujeto afectado por una

enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye seres humanos y animales.

[0650] En algunos aspectos de los métodos divulgados, al sujeto se le ha diagnosticado la necesidad de tratamiento antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, al sujeto se le ha diagnosticado un trastorno tratable mediante la activación o modulación del receptor muscarínico y/o la necesidad de activación o modulación de la actividad del receptor muscarínico antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, al sujeto se le ha diagnosticado ansiedad o un trastorno relacionado antes de la etapa de administración. En algunos aspectos de los métodos divulgados, en el sujeto se ha identificado la necesidad de tratamiento antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, en el sujeto se ha identificado un trastorno tratable mediante la activación del receptor muscarínico y/o la necesidad de activación/modulación de la actividad muscarínica antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, en el sujeto se ha identificado ansiedad o un trastorno relacionado antes de la etapa de administración. En un aspecto, puede tratarse profilácticamente a un sujeto con un compuesto o composición divulgada en la presente memoria, como se ha analizado en otra parte de la presente memoria.

15

F. SECCIÓN EXPERIMENTAL

[0651] Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de cómo se preparan y evalúan los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos reivindicados en la presente memoria, y pretenden ser meramente ilustrativos de la invención sin querer limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la fiabilidad con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o es una temperatura ambiente, y la presión es o está próxima a la atmosférica.

25

[0652] En los siguientes ejemplos se ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de esta invención. En algunos casos, los materiales de partida y los intermedios necesarios están disponibles en el mercado, puede prepararse de acuerdo con procedimientos bibliográficos o se ilustran en la presente memoria. Los ejemplos se proporcionan en la presente memoria para ilustrar la invención, y de ningún modo deben considerarse limitantes de la invención. Típicamente, los ejemplos se representan en forma de base libre, de acuerdo con la convención de nomenclatura de la IUPAC. En la presente memoria se proporcionan ejemplos para ilustrar la invención, y de ningún modo deben considerarse limitantes de la invención.

30

[0653] Tal como se indica, algunos de los ejemplos se obtuvieron en forma de mezclas racémicas de uno o más enantiómeros o diastereómeros. Los compuestos pueden separarse por un experto en la materia para aislar enantiómeros individuales. La separación puede realizarse mediante el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. Una mezcla racémica o diastereomérica de los compuestos también puede separarse directamente por métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales.

40

1. MÉTODOS GENERALES

[0654] Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 o Bruker AV-500 con secuencias de pulsos estándar, operando a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (valores J) se expresan en hercios.

45

[0655] Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor monomodo: reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage).

50

[0656] La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando cartuchos listos para conectar de: (a) ISCO, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partículas 15-40 μm (columnas ultrarrápidas desechables de capa normal) en un sistema Companion de ISCO, Inc.; o, (b) Merck, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partículas 15-40 μm (columnas ultrarrápidas desechables de capa normal) en un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument.

55

[0657] La HPLC analítica se realizó en un HP1100 con detección UV a 214 y 254 nm junto con detección ELSD y espectros de masas de baja resolución usando un espectrómetro de masas Agilent 1200 serie 6130.

60 2. Métodos de LC-MS

[0658] La medición UPLC (Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución) se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende un organizador de muestras, una bomba binaria con desgasificador, un horno para cuatro columnas, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica más adelante. El flujo

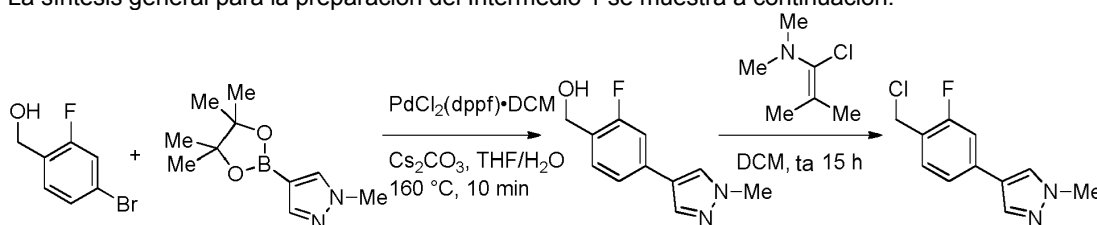
de columna se usó sin separación en el detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización dual ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas de nebulización. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La recogida de datos se realizó con el programa informático MassLynx-Openlynx. [M+H]⁺, significa la masa protonada de la base libre del compuesto y 5 donde se indique, T_R significa tiempo de retención (en minutos).

[0659] EN el análisis LC-MS, Se realizó UPLC de fase inversa sobre una columna BEH-C18 (1,7 μm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50 °C sin separación al detector de MS. Las condiciones de gradiente usadas fueron: 95 % de A (0,5 g/l de solución de acetato amónico + 5 % de acetonitrilo), 5 % de B (acetonitrilo), a 10 % de A, 60 % de B en 3,8 minutos, a 5 % de A, 95 % de B en 4,6 minutos, mantenido hasta 5,0 minutos. El volumen de inyección fue de 2,0 μl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrúpulo individual, detector SQD) se adquirieron por exploración de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retardo inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV. El voltaje del cono fue de 25 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

15

3. INTERMEDIO 1: 4-(4-(CLOROMETIL)-3-FLUOROFENIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL (POR REFERENCIA)

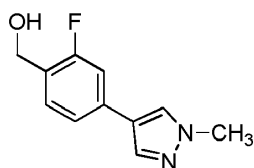
[0660] La síntesis general para la preparación del Intermedio 1 se muestra a continuación.



20

a. ETAPA 1: PREPARACIÓN DE (2-FLUORO-4-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)FENIL)METANOL.

[0661]



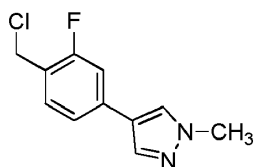
25

[0662] Se añadió (4-Bromo-2-fluorofenil)metanol (2,5 g, 12,2 mmol) a un vial para microondas de 20 ml, seguido de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,54 g, 12,2 mmol), y carbonato de cesio (7,9 g, 24,4 mmol). Se añadió THF (5 ml), y la mezcla se agitó hasta que todos los extractos orgánicos se disolvieron, y después se añadió agua (5 ml). Se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) (498 mg, 0,61 mmol), y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 160 °C durante 10 min. La capa de agua se retiró y se desechó, y la capa orgánica se secó, se evaporó, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color beige.

30

b. ETAPA 2: PREPARACIÓN DE 4-(4-(CLOROMETIL)-3-FLUOROFENIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL.

35 [0663]



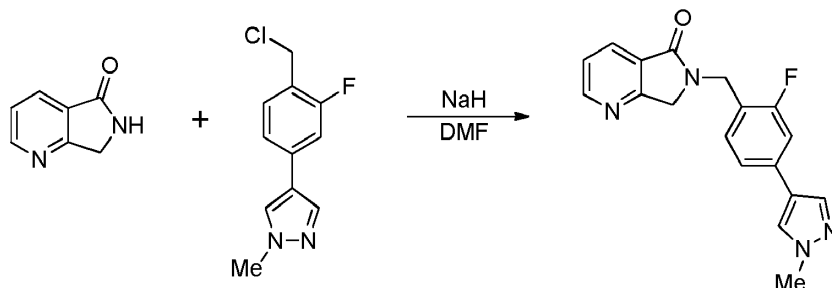
[0664] A un matraz de fondo redondo, secado a la llama, equipado con una barra de agitación magnética, se le añadió (2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)metanol (3,9 g, 19 mmol). Se añadió diclorometano (60 ml), y a la suspensión se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (5 ml, 38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color beige. LCMS: T_R = 0,066 min, >99% a 254 nm, >99% a 220 nm; m/z (M + 1)⁺ = 255. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 8,2 (s; 1H), 7,9 (s; 1H), 7,5-7,4 (m; 3H), 4,8 (s; 2H), 3,8 (s; 3H).

45

4. EJEMPLO 1: 6-(2-FLUORO-4-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)BENCIL)-6,7-DIHIDRO-5H-PIRROLO[3,4-b]PIRIDIN-5-ONA (EJEMPLO B3, MÉTODO DE SÍNTESIS GENERAL A) (POR REFERENCIA).

[0665] La síntesis general para la preparación del Ejemplo 1 se muestra a continuación.

5



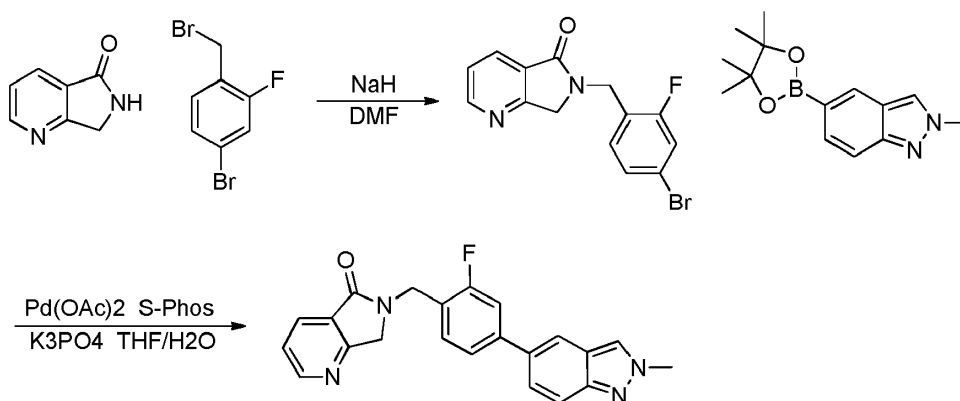
[0666] A un vial de centelleo secado a la llama que contenía una barra de agitación se le añadió 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (200 mg, 1,5 mmol), seguido de DMF (4 ml). La mezcla se calentó suavemente hasta que los sólidos se disolvieron. Se añadió en una porción hidruro de sodio (36 mg, 1,5 mmol), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que cesó la formación de espuma. Se añadió lentamente 4-(4-(clorometil)-3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol (335 mg, 1,5 mmol) en forma de una solución en DMF (3,5 ml), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h más. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo sucesivamente con éter dietílico y diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título. LCMS: $T_R = 0,58$ min, >99% a 254 nm, >99% a 215 nm; m/z ($M + 1$)⁺ = 323. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 8,7-8,6 (m, 1H), 8,2-8,1 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 2H), 4,9 (s, 2H); 4,4 (s, 2H), 4,0 (s, 3H). HRMS calculado para C₁₈H₁₆FN₄O ($M+H$)⁺ m/z : 323,1308, medido: 323,1306.

20

5. EJEMPLO 2: 6-(2-FLUORO-4-(2-METIL-2H-INDAZOL-5-IL)BENCIL)-6,7-DIHIDRO-5H-PIRROLO[3,4-b]PIRIDIN-5-ONA (EJEMPLO B4, MÉTODO DE SÍNTESIS GENERAL B) (POR REFERENCIA).

[0667] El Ejemplo 2 se preparó de acuerdo con esquema que se muestra a continuación.

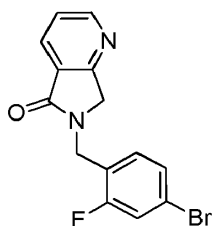
25



a. ETAPA 1: PREPARACIÓN DE 6-(4-BROMO-2-FLUOROBENCIL)-6,7-DIHIDRO-5H-PIRROLO[3,4-b]PIRIDIN-5-ONA.

30

[0668]



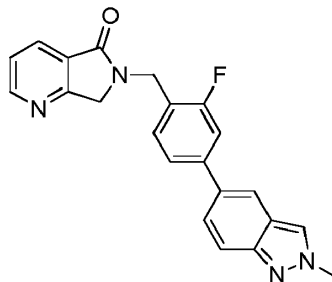
[0669] A un matraz secado a la llama que contenía una barra de agitación magnética se le añadió 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (2,0 g, 15 mmol), seguido de DMF (15 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió en dos

35

porciones hidruro sódico (360 mg, 15 mmol). Después de que cesara la formación de burbujas, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se añadió 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (4,0 g, 15 mmol) en forma de una solución en DMF (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h más, la mezcla se vertió lentamente en agua (300 ml). La suspensión acuosa resultante se extrajo sucesivamente con éter dietílico y 5 diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento.

b. ETAPA 2: PREPARACIÓN DE 6-(2-FLUORO-4-(2-METIL-2H-INDAZOL-5-IL)BENCIL)-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[3,4-b]PIRIDIN-5-ONA (EJEMPLO B4).

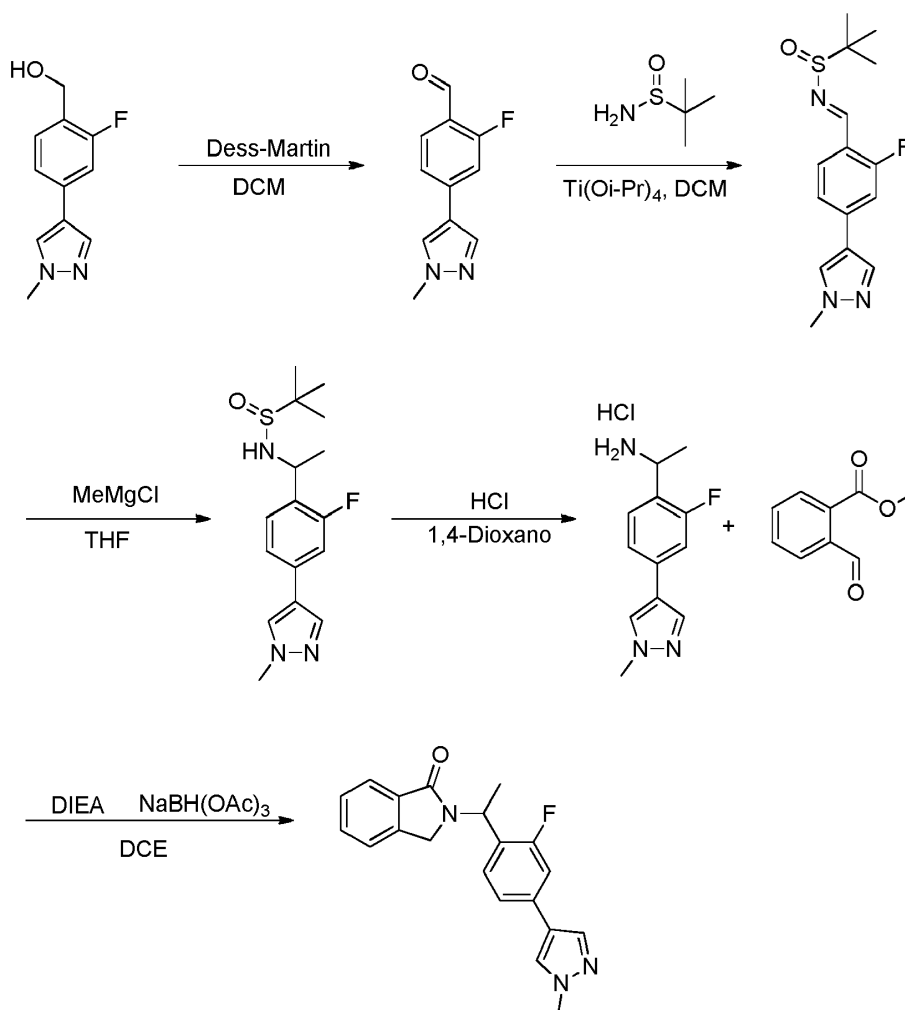
[0670]



15 [0671] A un vial para microondas que contenía una barra de agitación magnética se le añadió 6-(4-bromo-2-fluorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (65 mg, 0,20 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (57 mg, 0,22 mmol), fosfato potásico tribásico (85 mg), acetato de paladio (II) (2,2 mg, 0,01 mmol), y S-Phos (10 mg, 0,02 mmol). El vial se cerró herméticamente, y después se purgó y se cargó de nuevo dos veces con argón antes de que se añadieran THF (1 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se purgó y se cargó de nuevo 20 tres veces más con argón, y después se calentó a 60 °C durante 2 h. Las dos fases se separaron usando un cartucho de Celite®, y la fase orgánica se recogió, se evaporó y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. LCMS: $T_R = 0,65$ min, >99% a 254 nm, >99% a 215 nm; m/z ($M + 1$)⁺ = 373. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 8,73 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,5-7,4 (m, 5H), 4,96 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H). HRMS calculado para 25 C₂₂H₁₈FN₄O ($M+H$)⁺ m/z : 373,1465, medido: 373,1464.

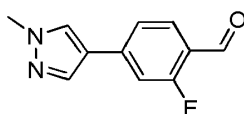
6. EJEMPLO 3: 2-(1-(2-FLUORO-4-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)FENIL)ETIL)ISOINDOLIN-1-ONA (EJEMPLO B13, MÉTODO DE SÍNTESIS GENERAL C) (POR REFERENCIA).

30 [0672] La síntesis general para la preparación del Ejemplo 3 se muestra a continuación.



a. ETAPA 1: PREPARACIÓN DE 2-FLUORO-4-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)BENZALDEHÍDO.

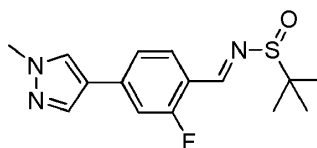
5 [0673]



[0674] A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se le añadió (2-fluoro-4-(1-metil-1H pirazol-4-il)fenil)metanol (3,2 g, 15,5 mmol) seguido de DCM (78 ml). A la suspensión resultante se le añadió peryodinano de Dess-Martin (7,9 g, 19 mmol), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 75-100% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 b. ETAPA 2: PREPARACIÓN DE N-(2-FLUORO-4-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)BENCILIDEN)-2-METILPROPAN-2-SULFINAMIDA.

[0675]



20

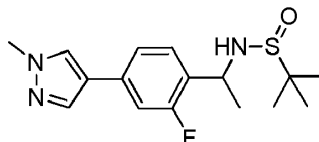
[0676] A un matraz de fondo redondo, secado a la llama, equipado con una barra de agitación magnética, se le añadieron 2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzaldehído (1,5 g, 7,3 mmol) y (±)-2-metilpropano-2-sulfonamida (980

mg, 8,1 mmol). La mezcla se recogió en DCM (16 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota tetraisopropóxido de titanio (6,1 ml, 29 mmol), después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 10 h. Se añadió lentamente exceso de salmuera para destruir el tetraisopropóxido de titanio restante, y la mezcla bifásica resultante se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica se recogió, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

c. ETAPA 3: PREPARACIÓN DE N-(1-(2-FLUORO-4-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)FENIL)ETIL)-2-METILPROPANO-2-SULFINAMIDA.

10

[0677]

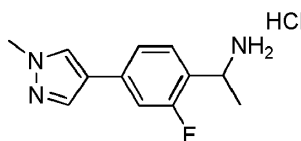


[0678] A un matraz de fondo redondo, secado a la llama, equipado con una barra de agitación magnética, se le añadió *N*-(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,1 g, 3,6 mmol), seguido de DCM (18 ml). En una atmósfera de argón, la mezcla se enfrió a -78 °C, y se añadió gota a gota una solución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en THF (7,6 ml, 5,4 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aprox. 10 h. Se añadió lentamente exceso de salmuera para destruir el bromuro de metilmagnesio restante, y la mezcla resultante se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica se recogió y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo, que solidificó después de un periodo de reposo. Este sólido se usó sin purificación adicional.

d. ETAPA 4: PREPARACIÓN DE CLORHIDRATO DE 1-(2-FLUORO-4-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)FENIL)ETHANAMINA.

25

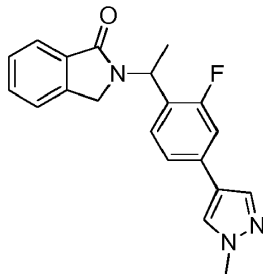
[0679]



[0680] A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética, se le añadió *N*-(1-(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, 3,1 mmol), seguido de metanol (15 ml). Se añadió una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,4 ml, 9,3 mmol), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un polvo de color blanquecino. Este material se usó sin purificación adicional.

e. ETAPA 5: PREPARACIÓN DE 2-(1-(2-FLUORO-4-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)FENIL)ETIL)ISOINDOLIN-1-ONA (EJEMPLO B13).

[0681]



40

[0682] A un vial de 1 dracma equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)etanamina (100 mg, 0,39 mmol), DCE (1 ml), y DIEA (70 µl, 0,39 mmol). Esta mezcla se agitó vorticialmente hasta que se obtuvo una solución transparente, y se añadió 2-formilbenzoato de metilo (64 mg, 0,39 mmol) en forma de una solución en DCE (1 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (181 mg, 0,86 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de un exceso de solución saturada de bicarbonato sódico, y la capa orgánica se recogió usando un separador de fases, se evaporó, y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. LCMS: $T_R = 0,67$ min, >99% a 254 nm, >99% a 215 nm; m/z (M +

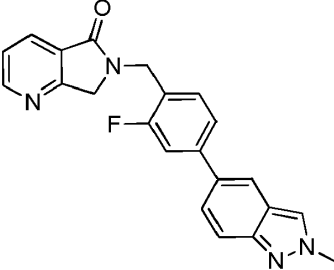
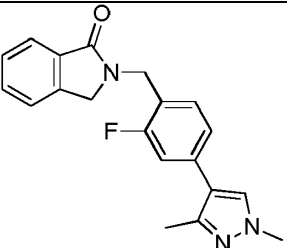
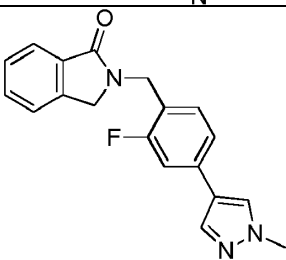
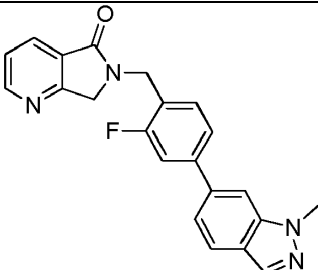
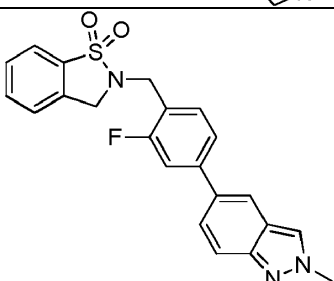
45

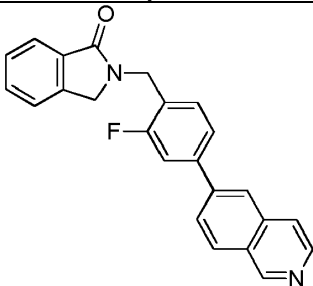
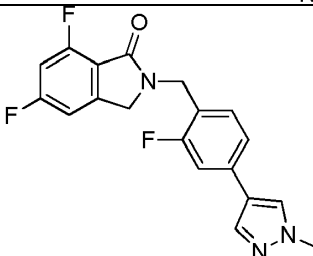
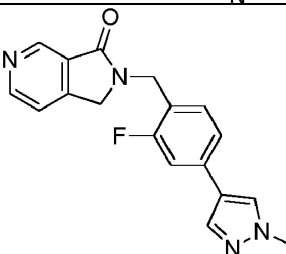
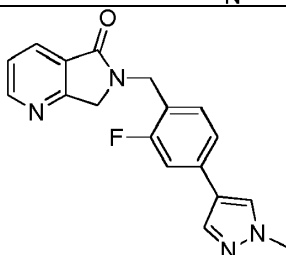
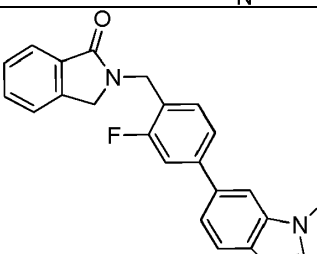
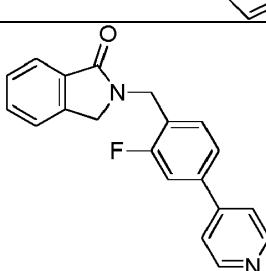
1)⁺ = 336. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 7,9 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 7,2 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,2 (dd, *J* = 11,7, 1,6 Hz, 1H), 5,9 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,5-4,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 1,8-1,7 (m, 3H) HRMS calculado para C₂₀H₁₉FN₃O (M+H)⁺ m/z: 336,1512, medido: 336,1510.

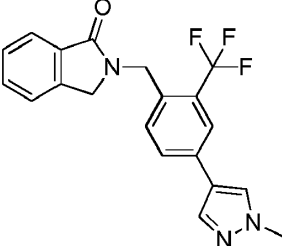
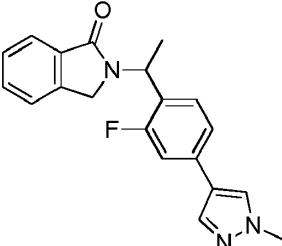
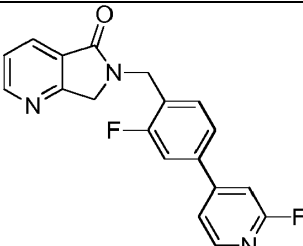
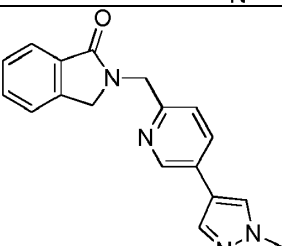
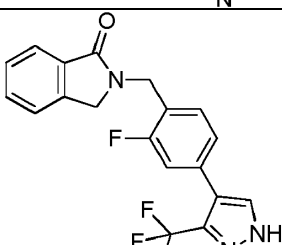
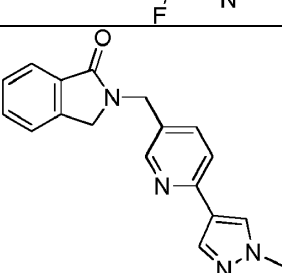
5 7. CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS EJEMPLARES

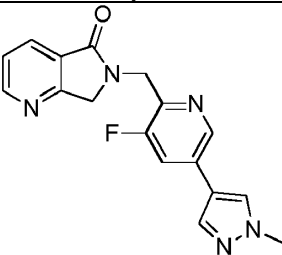
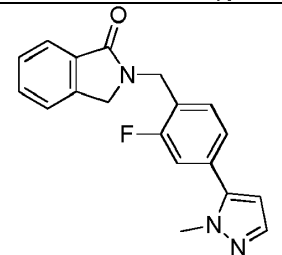
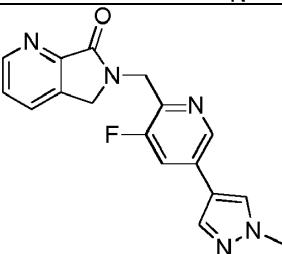
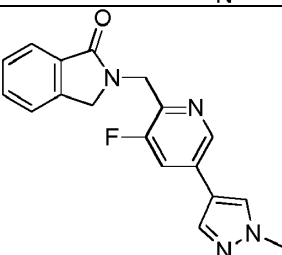
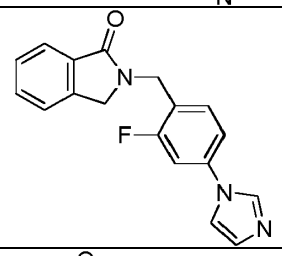
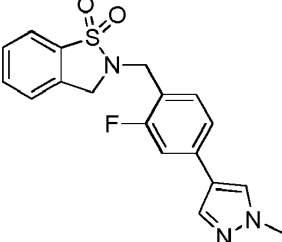
[0683] Los compuestos de la Tabla I se sintetizaron con métodos idénticos o análogos a los descritos en la presente memoria. El Ejemplo Sintético indicado en la Tabla I se refiere al compuesto identificado anteriormente y al método sintético correspondiente descrito en la presente memoria. Los materiales de partida necesarios estaban disponibles en el mercado, se han descrito en la bibliografía, o se sintetizan fácilmente por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los datos de espectrometría de masas se obtuvieron usando el Método General 1 de LC-MS o el Método General 1 de LC-MS como se ha descrito anteriormente.

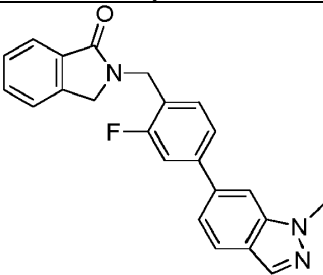
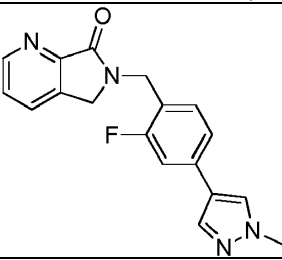
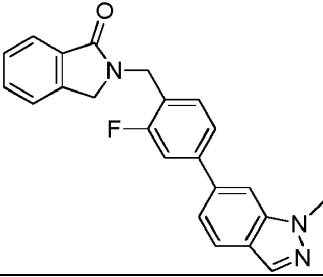
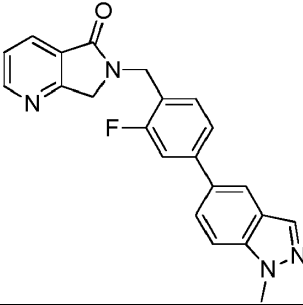
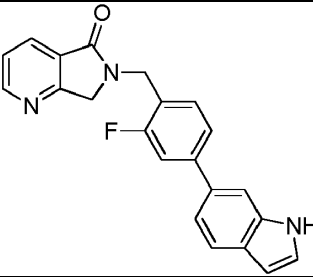
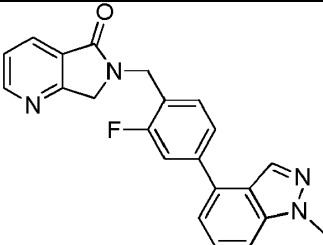
TABLA I.

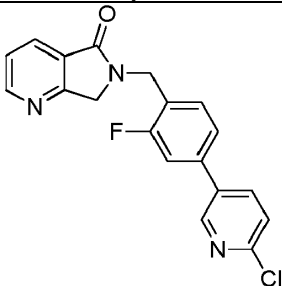
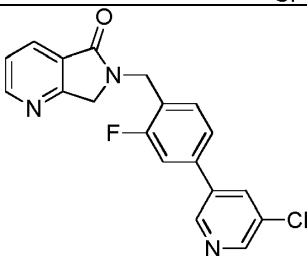
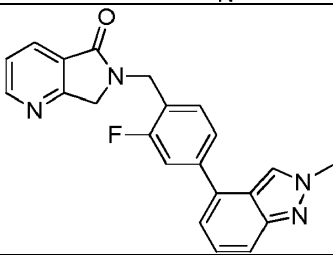
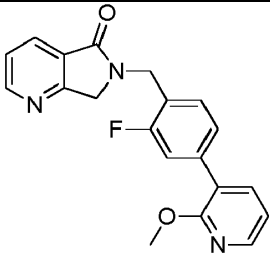
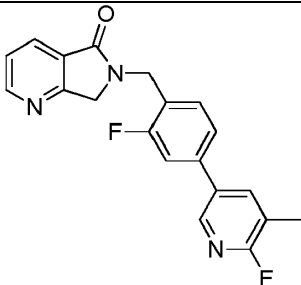
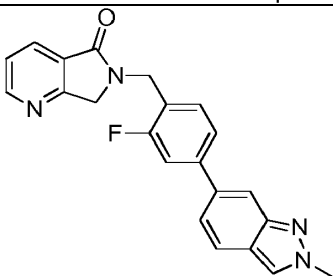
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B1		373	B
B2		336	B
B3		322	A
B4		373	B
B5		408	B

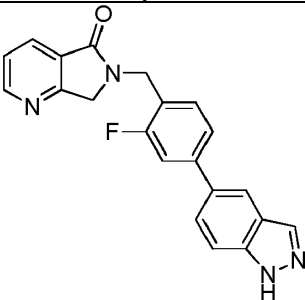
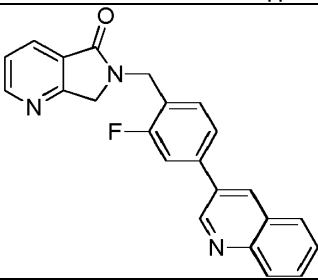
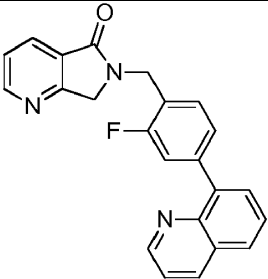
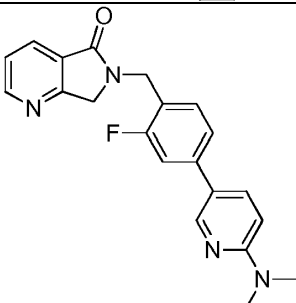
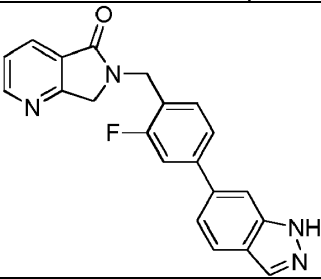
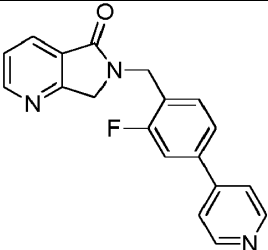
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B6		369	B
B7		358	A
B8		323	A
B9		323	A
B10		371	B
B11		319	B

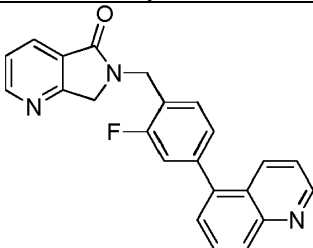
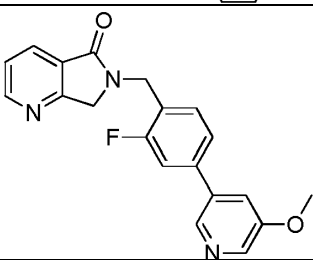
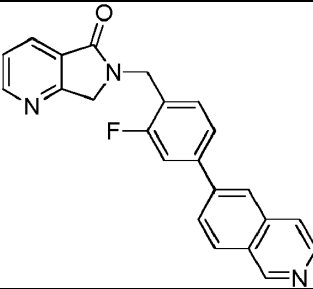
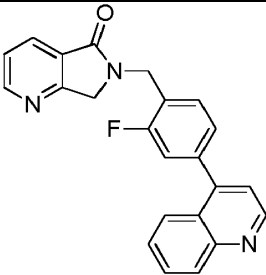
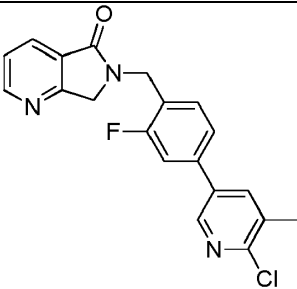
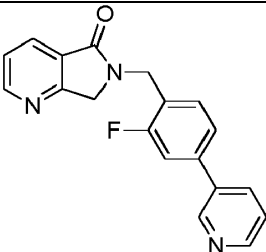
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B12		372	B
B13		336	C
B14		338	B
B15		305	B
B16		376	B
B17		305	B

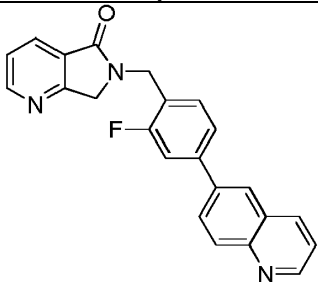
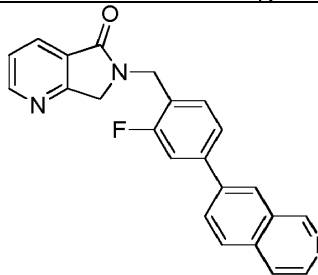
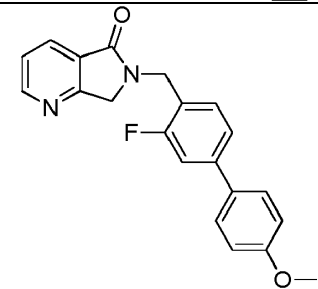
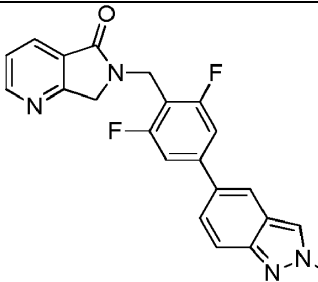
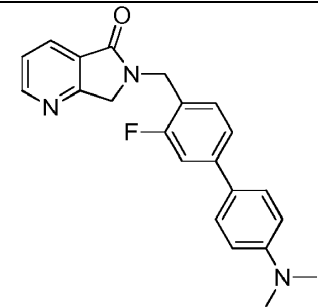
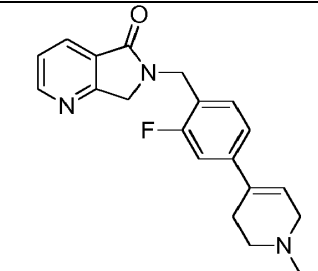
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B18		324	A
B19		322	B
B20		324	A
B21		323	B
B22		308	B
B23		358	A

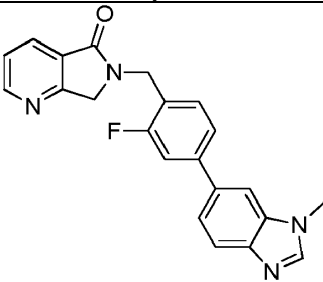
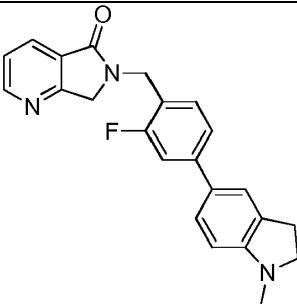
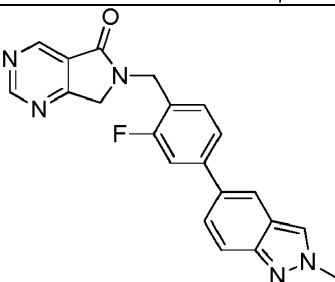
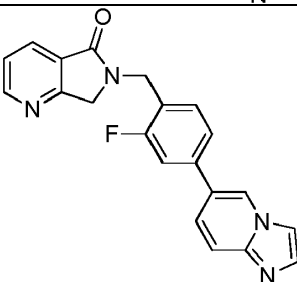
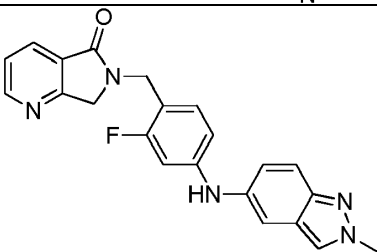
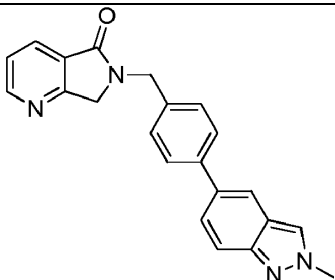
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B24		371	B
B25		323	C
B26		372	B
B27		373	B
B28		358	B
B29		373	B

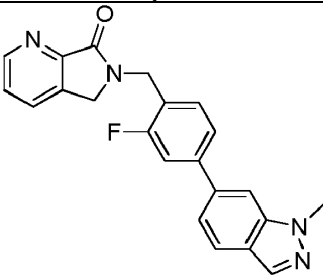
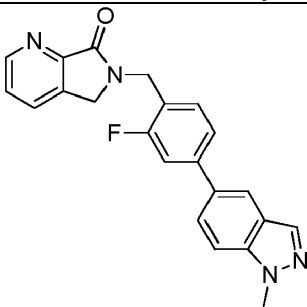
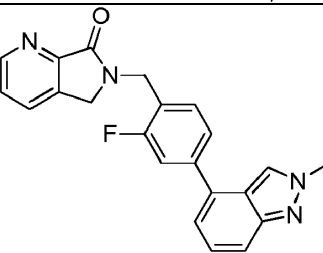
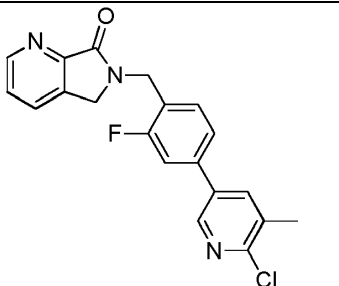
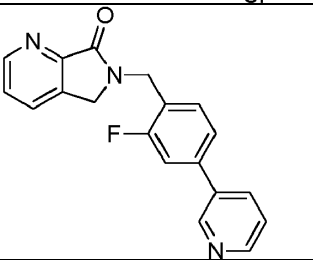
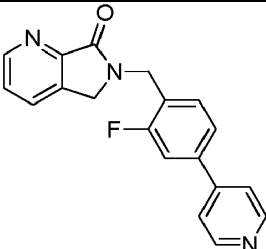
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B30		354	B
B31		354	B
B32		373	B
B33		350	B
B34		352	B
B35		373	B

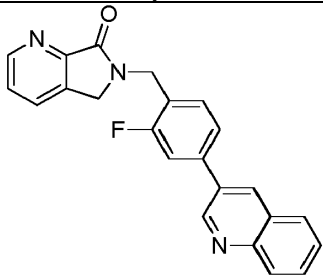
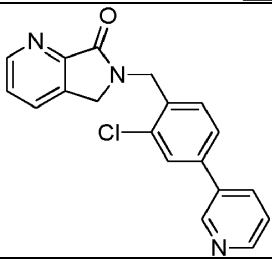
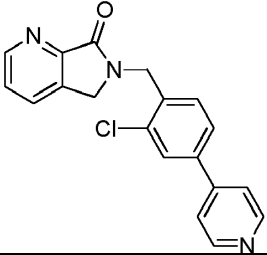
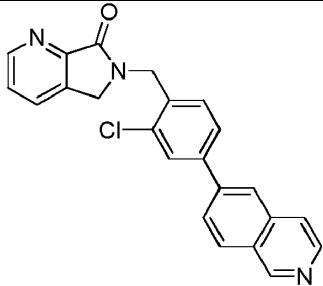
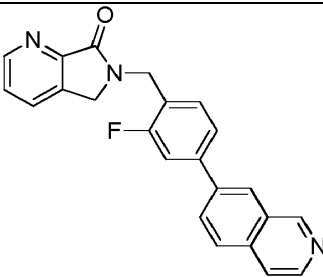
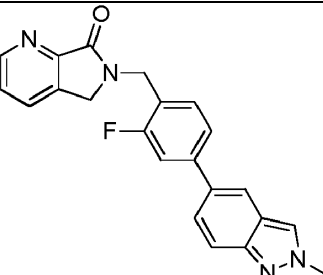
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B36		359	B
B37		370	B
B38		370	B
B39		363	B
B40		359	B
B41		320	B

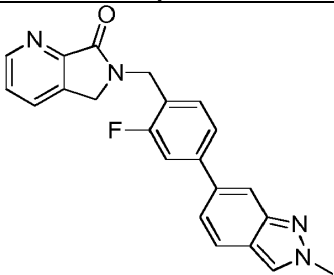
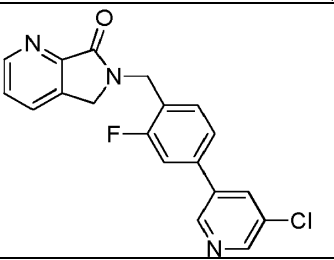
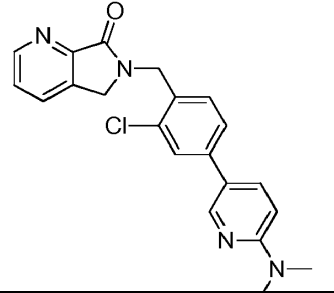
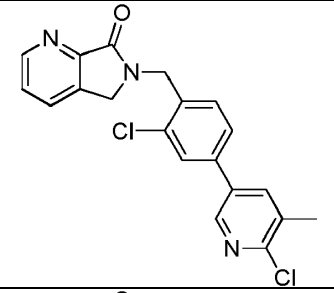
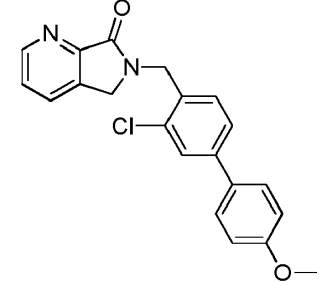
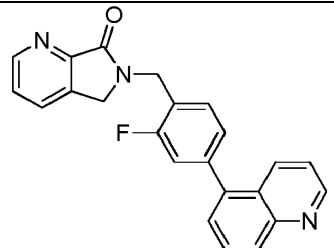
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B42		370	B
B43		350	B
B44		370	B
B45		370	B
B46		368	B
B47		320	B

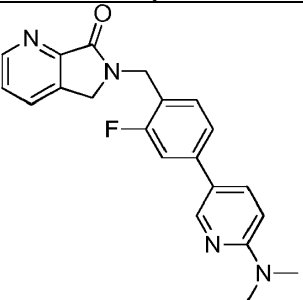
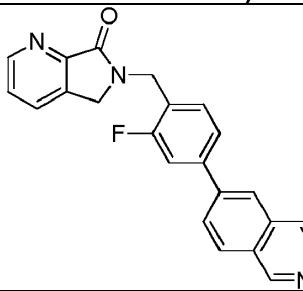
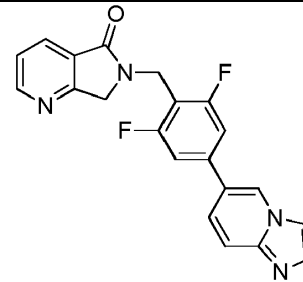
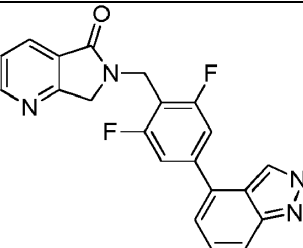
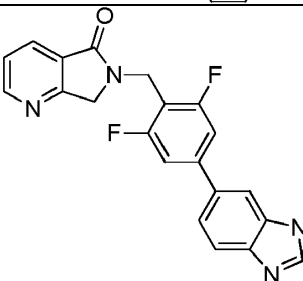
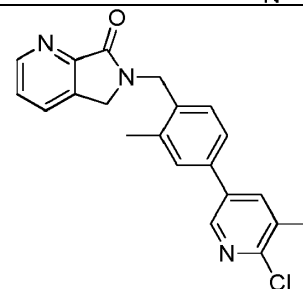
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B48		370	B
B49		370	B
B50		349	B
B51		391	B
B52		362	B
B53		338	B

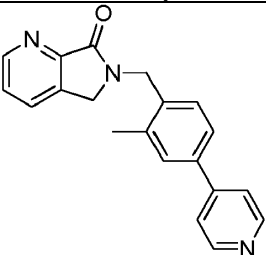
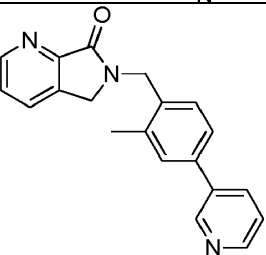
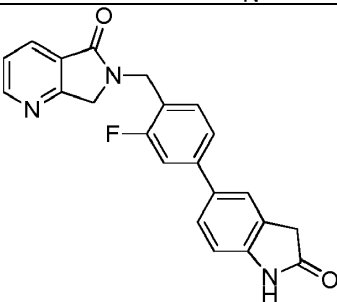
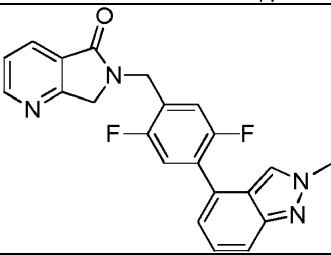
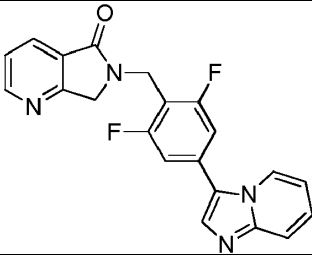
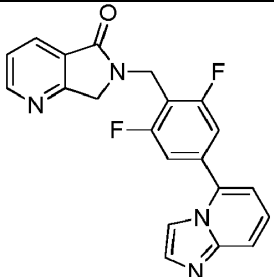
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B54		373	B
B55		374	B
B56		374	B
B57		359	B
B58		388	D
B59		355	B

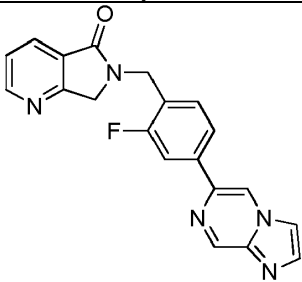
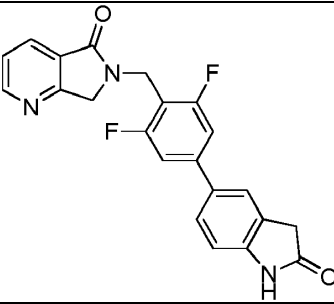
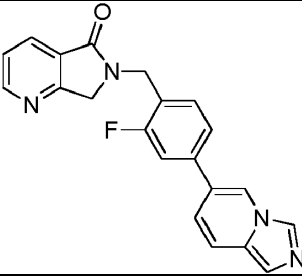
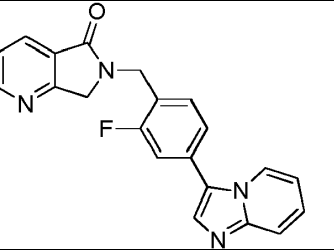
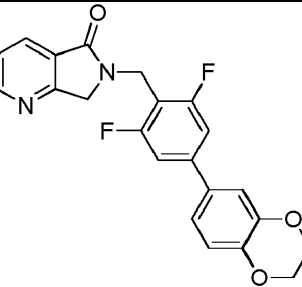
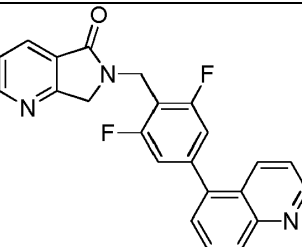
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B60		373	B
B61		373	B
B62		373	B
B63		368	B
B64		320	B
B65		320	B

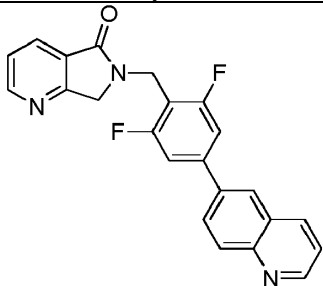
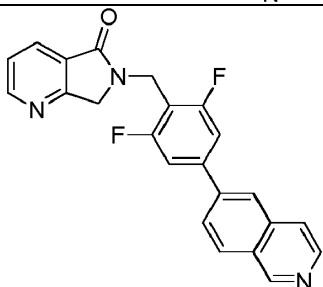
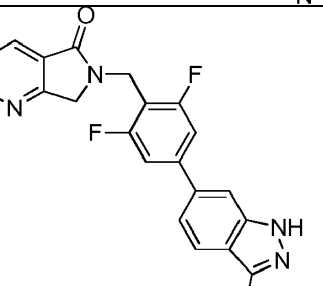
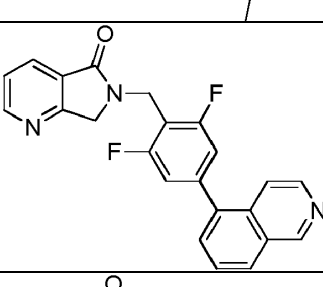
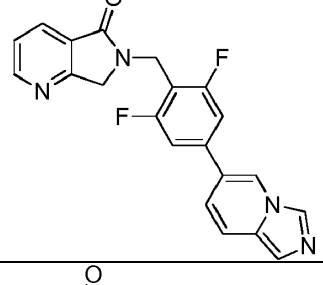
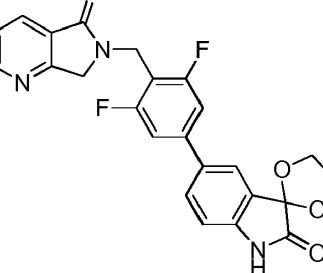
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B66		370	B
B67		336	B
B68		336	B
B69		386	B
B70		370	B
B71		373	B

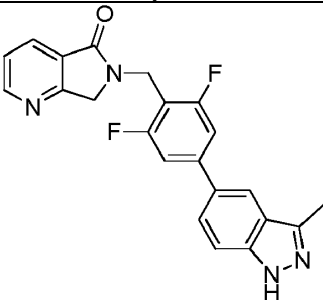
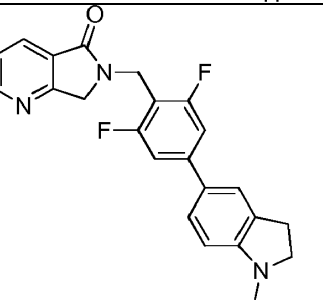
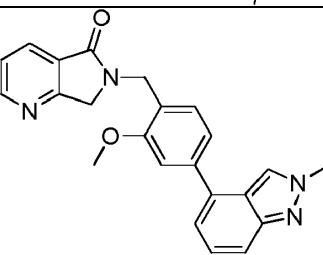
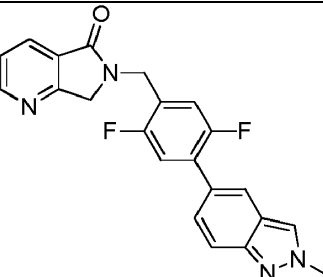
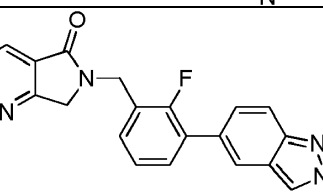
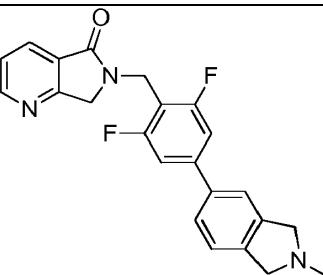
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B72		373	B
B73		354	B
B74		379	B
B75		384	B
B76		365	B
B77		370	B

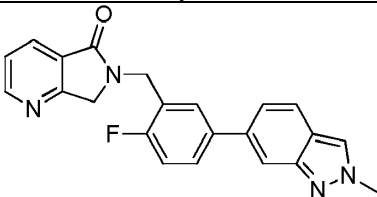
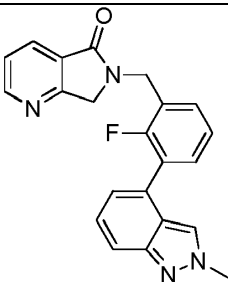
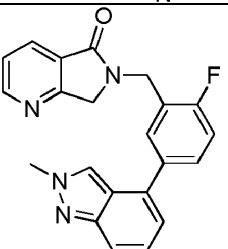
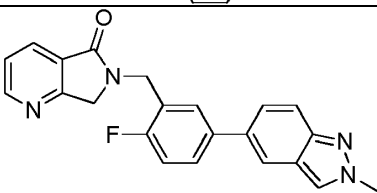
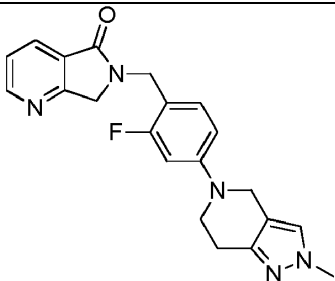
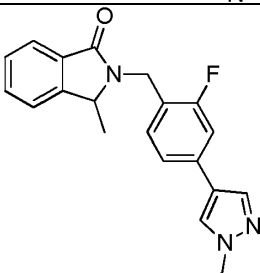
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B78		363	B
B79		370	B
B80		377	B
B81		391	B
B82		391	B
B83		364	B

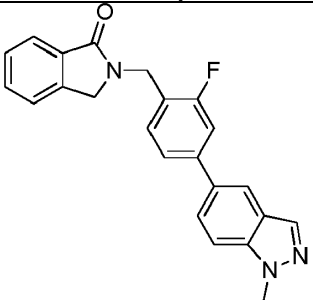
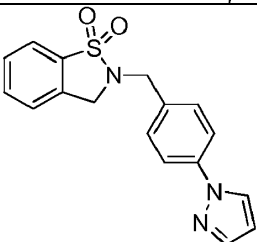
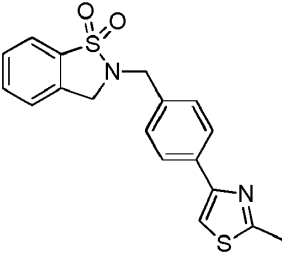
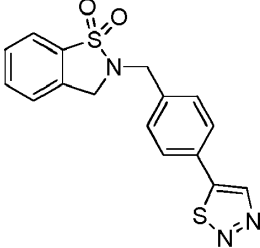
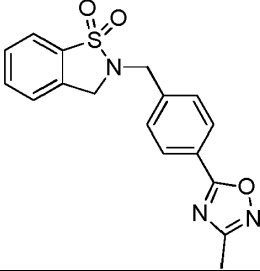
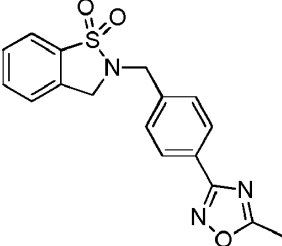
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B84		316	B
B85		316	B
B86		374	B
B87		391	B
B88		377	B
B89		377	B

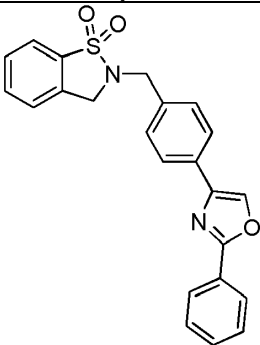
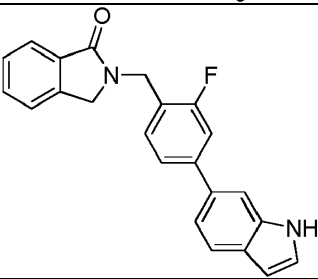
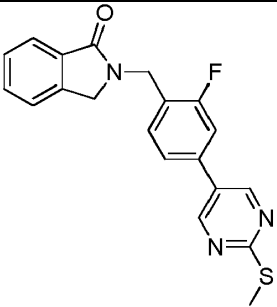
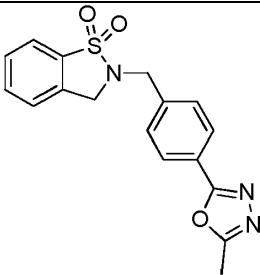
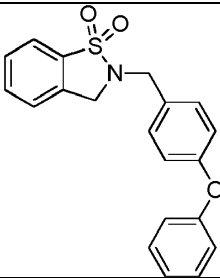
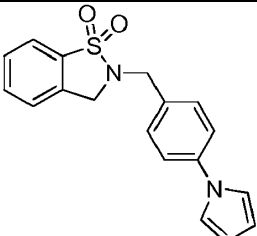
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B90		360	B
B91		392	B
B92		359	B
B93		359	B
B94		395	B
B95		388	B

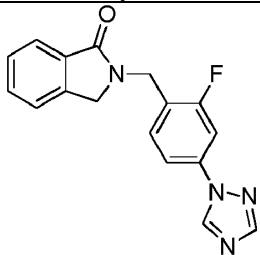
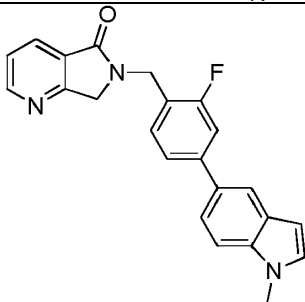
N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B96		388	B
B97		388	B
B98		391	B
B99		388	B
B100		377	B
B101		450	B

N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B102		391	B
B103		392	B
B104		385	B
B105		391	B
B106		373	B
B107		392	B

N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B108		373	B
B109		373	B
B110		373	B
B111		373	B
B112		378	D
B113		336	B

N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B114		372	A
B115		326	A
B116		357	A
B117		344	A
B118		342	A
B119		342	A

N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B120		403	A
B121		357	A
B122		366	A
B123		342	B
B124		352	B
B125		325	B

N.º	Compuesto	M+H	Ejemplo Sintético*
B126		309	B
B127		372	B

* El Ejemplo de Síntesis "A" corresponde a 6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-B]piridin-5-ona (Ejemplo B3, método de Síntesis General A); El Ejemplo de Síntesis "B" corresponde a 6-(2-fluoro-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-B]piridin-5-ona (Ejemplo B4, método de Síntesis General B); el Ejemplo de Síntesis "C" corresponde a 2-(1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)isoindolin-1-ona (Ejemplo B13, método de Síntesis General C); y el Ejemplo de Síntesis "D" se refiere al Esquema 2C de la Vía de Síntesis 2 y los métodos divulgados allí.

8. LÍNEAS CELULARES QUE EXPRESAN RECEPTORES MUSCARÍNICOS DE ACETILCOLINA

[0684] Se adquirieron células de ovario de hámster chino (CHO-K1) que expresaban de manera estable (r)M₁ de rata a través de la Colección Americana de Cultivos Tipo y se cultivaron de acuerdo con su protocolo indicado. Las células CHO que expresan de manera estable (h)M₂, hM₃, y hM₅ humano se han descrito anteriormente (Levey, et al., 1991); los ADNc de hM₁ y hM₄ se adquirieron a través de Missouri S&T cDNA Resource; el ADNc de rM₄ fue proporcionado por T. I. Bonner (National Institutes of Health, Bethesda, MD). Se clonaron rM₂ y rM₃ a partir de una biblioteca de ADNc de cerebro de rata y se verificó la secuencia. Los ADNc de hM₁, rM₂, rM₃, hM₄, y rM₄ se usaron para transfectar de manera estable a células CHO-K1 adquiridas a través de la Colección Americana de Cultivos Tipo usando Lipofectamine2000. Para producir líneas celulares estables para rM₂, hM₂, rM₃, hM₄ y rM₄ para su uso en los ensayos de movilización de calcio, estas células se también se transfectaron de manera estable con una proteína G quimérica (G_{q15}) (proporcionada por B.R. Conklin, University of California, San Francisco) usando Lipofectamine 2000. Las células de rM₁, hM₁, rM₃, hM₃, rM₅, y hM₅ se cultivaron en medio F-12 de Ham que contenía suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 10%, HEPES 20 mM, y 50 µg/ml de G418 sulfato. Las células de rM₂-G_{q15}, hM₂-G_{q15}, y hM₄-G_{q15} se cultivaron en el mismo medio que también contenía 500 µg/ml de higromicina B. Las células de rM₄-G_{q15} estables se cultivaron en DMEM que contenía FBS inactivado por calor al 10%, HEPES 20 mM, 400 µg/ml de G418 sulfato, y 500 µg/ml de higromicina B.

20 9. ENSAYO FUNCIONAL BASADO EN CÉLULAS DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO DE ACETILCOLINA

[0685] Para la medición de alto rendimiento de los aumentos provocados por agonista en el calcio intracelular, se emplacaron células CHO-K1 que expresaban establemente receptores muscarínicos en medio de crecimiento que carecía de G418 e higromicina a 15.000 células/20 µl/pocillo en placas Greiner de 384 pocillos de paredes negras, tratadas para cultivo tisular (TC), de fondo plano (VWR). Las células se incubaron durante una noche a 37 °C y CO₂ al 5%. Al día siguiente, las células se lavaron usando un ELX 405 (BioTek) con cuatro lavados (80 µl) de tampón de ensayo y después se aspiraron a 20 µl. A continuación, se añadieron a los pocillos 20 µl de Fluo-4/éster de acetoximetilo 16 µM (Invitrogen, Carlsbad, CA) preparado como una solución madre 2,3 mM en DMSO y mezclado a una proporción 1:1 con Pluronic F-127 al 10% (p/v) y diluido en tampón de ensayo y las placas de células se incubaron durante 50 min a 37 °C y CO₂ al 5%. El colorante se retiró mediante lavado con el ELX 405 (cuatro lavados de 80 µl de tampón de ensayo) y después se aspiró a 20 µl. Las placas maestras de compuesto se configuraron en un formato CRC de 11 puntos (diluciones 1:3) en DMSO al 100% con una concentración de partida de 10 mM usando el manipulador de líquidos BRAVO (Agilent). Las CRC de compuesto de ensayo se transfirieron a placas hijas (240 nl) usando el reformateador de placas acústico Echo (Labcyte, Sunnyvale, CA) y después se diluyó en tampón de ensayo (40 µl) hasta que se obtuvo una solución de reserva 2× usando un Thermo Fisher Combi

(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA).

[0686] El flujo de calcio se midió usando el Functional Drug Screening System (FDSS) 6000 (Hamamatsu Corporation, Tokio, Japón) como un aumento en la relación estática fluorescente. Se aplicaron los compuestos a las células (20 μ l, 2X) usando el sistema automatizado del FDSS 6000 a 4 s en el protocolo 300 s y los datos se recogieron a 1 Hz. A los 144 s en el protocolo de 300 s, se añadieron 10 μ l de una concentración CE_{20} del agonista del receptor muscarínico, acetilcolina (5X), seguido de la adición de 12 μ l de una concentración CE_{80} de acetilcolina en el instante de 230 s (5X). La actividad agonista se analizó como un aumento dependiente de la concentración en la movilización de calcio tras la adición del compuesto. La actividad moduladora alostérica positiva se analizó como un aumento dependiente de la concentración en la CE_{20} de respuesta a acetilcolina. La actividad antagonista se analizó como una reducción dependiente de la concentración en la CE_{80} de respuesta a acetilcolina. Se generaron curvas de respuesta a la dosis usando una ecuación logística de cuatro parámetros en el programa de ajuste de curvas XLfit (IDBS, Bridgewater, NJ) para Excel (Microsoft, Redmond, WA) o Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

[0687] El ensayo descrito anteriormente se aplicó asimismo en un segundo modo donde se añadió una concentración fija adecuada de los presentes compuestos a las células después de establecer una fluorescencia basal durante aproximadamente 3 segundos, y se midió la respuesta en las células. 140 s después, se añadió la concentración adecuada de agonista y se obtuvieron lecturas durante 106 s adicionales. Los datos se redujeron como se ha descrito anteriormente y se determinaron los valores de CE_{50} para el agonista en presencia de compuesto de ensayo mediante ajuste de curva no lineal. Una reducción en el valor de la CE_{50} del agonista con concentraciones crecientes de los presentes compuestos (un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de respuesta a la dosis de agonista) es una indicación del grado de modulación alostérica positiva muscarínica a una concentración determinada del presente compuesto. Un aumento en el valor de la CE_{50} del agonista con concentraciones crecientes de los presentes compuestos (un desplazamiento hacia la derecha de la curva de respuesta a la dosis de agonista) es una indicación del grado antagonismo muscarínico a una concentración determinada del presente compuesto. El segundo modo también indica si los presentes compuestos afectan también a la respuesta máxima del receptor muscarínico a los agonistas.

[0688] El ensayo de movilización de calcio se usó también para determinar la "eficacia". En el contexto de los ensayos llevados a cabo para los datos en la tabla II, la "eficacia" (% de ACh a 30 μ M) se define como la respuesta máxima en el flujo de calcio determinada mediante el ajuste sigmoide de la curva de la curva de respuesta a la concentración, o en ausencia de un ajuste de curva aceptable, la respuesta registrada a 30 μ M de compuesto de ensayo, indicada como un porcentaje de la respuesta desencadenada por una concentración de ACh que induce aproximadamente un 80% de una respuesta máxima (es decir, saturante) de ACh.

10. ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS EN ENSAYOS BASADOS EN CÉLULAS

[0689] Se sintetizaron análogos de 2-(4-heterociclibencil)isoindolin-1-ona sustituida como se ha descrito anteriormente. Se determinó la actividad (pCE_{50} y $E_{máx}$) en el ensayo funcional de mAChR M_1 basado en células como se ha descrito anteriormente y los datos se muestran en la tabla II. El número de compuesto corresponde a los números de compuesto usados en la tabla I.

n.º	$E_{máx}$ (%)	pCE_{50}	CE_{50} (nM)
B1	82	5,96	1.100
B2	78	5,82	1.500
B3	59	5,77	1.700
B4	72	5,77	1.700
B5	34	5,60	2.500
B6	38	5,59	2.600
B7	63	5,59	2.600
B8	79	5,55	2.800
B9	83	5,55	2.800

Tabla II.

n.º	$E_{máx}$ (%)	pCE_{50}	CE_{50} (nM)
B10	62	5,51	2.800
B11	71	5,47	3.400
B12	36	5,42	3.800
B13	35	<5,00	>10.000
B14	36	<5,00	>10.000
B15	37	<5,00	>10.000
B16	38	<5,00	>10.000
B17	40	<5,00	>10.000
B18	40	<5,00	>10.000

ES 2 604 958 T3

n.º	E _{máx} (%)	pCE ₅₀	CE ₅₀ (nM)
B19	40	<5,00	>10.000
B20	43	<5,00	>10.000
B21	43	<5,00	>10.000
B22	51	<5,00	>10.000
B23	63	<5,00	>10.000
B24	64	<5,00	>10.000
B25	66	<5,00	>10.000
B26	64	<5,00	>10.000
B27	58	6,1	794
B28	34	<5,00	>10.000
B29	58	5,80	1.585
B30	40	5,46	3.467
B31	35	5,34	4.571
B32	74	6,07	851
B33	31	<5,00	>10.000
B34	37	5,60	2.512
B35	80	5,71	1.950
B36	58	6,28	525
B37	31	6,41	389
B38	26	<5,00	>10.000
B39	31	5,98	1.047
B40	70	6,13	741
B41	70	5,33	4.677
B42	41	5,44	3.631
B43	47	<5,00	>10.000
B44	65	6,04	912
B45	44	5,43	3.715
B46	33	5,99	1.023
B47	54	5,22	6.026
B48	65	6,08	832
B49	68	5,81	1.549
B50	34	6,01	977

n.º	E _{máx} (%)	pCE ₅₀	CE ₅₀ (nM)
B51	73	6,59	257
B52	53	<5,00	>10.000
B53	80	5,51	3.090
B54	81	6,13	741
B55	60	5,64	2.291
B56	80	6,40	398
B57	69	5,68	2.089
B58	66	5,43	3.715
B59	56	6,30	501
B60	76	5,80	1.585
B61	38	<5,00	>10.000
B62	72	6,07	851
B63	48	5,73	1.862
B64	50	<5,00	>10.000
B65	56	<5,00	>10.000
B66	52	5,84	1.445
B67	56	5,28	5.248
B68	56	<5,00	>10.000
B69	52	5,87	1.349
B70	56	5,68	2.089
B71	72	6,15	708
B72	79	5,70	1.995
B73	38	<5,00	>10.000
B74	58	5,73	1.862
B75	42	5,70	1.995
B76	35	5,83	1.479
B77	42	5,74	1.820
B78	48	5,90	1.259
B79	62	5,83	1.479
B80	57	6,07	851
B81	80	6,80	158
B82	72	6,40	398

ES 2 604 958 T3

n.º	E _{máx} (%)	pCE ₅₀	CE ₅₀ (nM)
B83	34	<5,00	>10.000
B84	41	<5,00	>10.000
B85	41	<5,00	>10.000
B86	58	6,25	562
B87	68	5,22	6.026
B88	63	<5,00	>10.000
B89	48	<5,00	>10.000
B90	53	<5,00	>10.000
B91	67	6,51	309
B92	62	6,06	871
B93	65	5,53	2.951
B94	36	6,71	195
B95	53	<5,00	>10.000
B96	54	6,56	275
B97	62	6,23	589
B98	49	6,68	209
B99	41	<5,00	>10.000
B100	71	5,88	1.318
B101	48	<5,00	>10.000
B102	68	6,91	123
B103	56	5,83	1.479
B104	70	5,82	1.514
B105	68	6,39	407
B106	41	5,42	3.802
B107	56	5,76	1.738
B108	56	5,07	8.511
B109	36	5,14	7.244
B110	61	5,71	1.950
B111	42	5,63	2.344
B112	32	<5,00	>10.000
B113	<30	<5,00	>10.000
B114	<30	<5,00	>10.000

n.º	E _{máx} (%)	pCE ₅₀	CE ₅₀ (nM)
B115	<30	<5,00	>10.000
B116	<30	<5,00	>10.000
B117	<30	<5,00	>10.000
B118	<30	<5,00	>10.000
B119	<30	<5,00	>10.000
B120	<30	<5,00	>10.000
B121	<30	<5,00	>10.000
B122	<30	<5,00	>10.000
B123	<30	<5,00	>10.000
B124	<30	<5,00	>10.000
B125	<30	<5,00	>10.000
B126	<30	<5,00	>10.000
B127	<30	<5,00	>10.000

* % de ACh máximo a 30 µM.

[0690] Para los compuestos que muestran baja potencia (indicada por una ausencia de un máximo en la curva de respuesta a la concentración) pero un aumento de más del 20% en la respuesta de ACh, se estima una potencia de $> 10 \mu\text{M}$ ($\text{pCE}_{50} < 5$).

5 [0691] La selectividad de los compuestos divulgados por mAChR M_1 en comparación con mAChR M_2 , M_3 , M_4 , y M_5 se determinó usando el ensayo funcional basado en células descrito a continuación usando las líneas celulares adecuadas (preparadas del modo descrito a continuación). La CE_{50} para cada uno de mAChR M_2 , M_3 , M_4 , y M_5 fue mayor de al menos $30 \mu\text{M}$ para los compuestos representativos (es decir, no hubo respuesta del receptor hasta una concentración de aproximadamente $30 \mu\text{M}$, el límite superior de compuesto usado en el ensayo).

10

11. EJEMPLOS PROFÉTICOS DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0692] "Principio activo", tal como se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a uno o más compuestos divulgados o productos de métodos de producción divulgados tal como se han descrito anteriormente en la presente memoria, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los siguientes ejemplos de formulación de los compuestos de la presente invención en comprimidos, suspensión, inyectables y pomadas son proféticos. Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como se proporcionan a continuación.

20 [0693] Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como se proporcionan a continuación. Pueden aplicarse en la presente memoria otras diversas formas de dosificación, tales como una cápsula de gelatina rellena, emulsión/suspensión líquida, pomadas, supositorios o pastillas masticables empleando los compuestos divulgados en las cantidades de dosificación deseadas de acuerdo con la presente invención. Pueden emplearse diversas técnicas convencionales para preparar formas de dosificación adecuadas para preparar las composiciones farmacéuticas proféticas, tales como aquellas divulgadas en la presente memoria y en textos de referencia estándar, por ejemplo, las farmacopeas británica y de EE.UU., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) y Martindale, The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press).

[0694] La divulgación de esta referencia se incorpora a la presente memoria por referencia.

30

a. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

[0695] Puede prepararse un comprimido del modo siguiente:

Componente	Cantidad
Principio activo	10 a 500 mg
Lactosa	100 mg
Celulosa cristalina	60 mg
Estearato de magnesio	5
Almidón (por ejemplo, almidón de patata)	Cantidad necesaria para proporcionar el peso total indicado a continuación
Total (por cápsula)	1000 mg

35

[0696] Como alternativa, se usan aproximadamente 100 mg de un compuesto divulgado, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (por ejemplo, de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio por comprimido. La mezcla de principio activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de la PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa para comprimidos convencional (por ejemplo, formato del comprimido: 8 mm de diámetro, 12 mm de radio de curvatura). La fuerza de moldeo aplicada es típicamente de aproximadamente 15 kN.

45 [0697] Como alternativa, puede administrarse un compuesto divulgado en una suspensión formulada para uso oral. Por ejemplo, se combinan aproximadamente 100-5000 mg del compuesto divulgado deseado, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de goma de xantano, y 99 g de agua con agitación. Puede proporcionarse una dosis individual de aproximadamente 10-500 mg del compuesto divulgado deseado por cada 10 ml de suspensión oral.

[0698] En estos ejemplos, el principio activo puede reemplazarse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados. En algunas circunstancias, puede ser deseable usar una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina rellena, en lugar de una forma de comprimido. La selección de comprimido o cápsula dependerá, en parte, de las características fisicoquímicas del compuesto divulgado concreto que se emplee.

55 [0699] Los ejemplos de excipientes alternativos útiles para producir preparaciones orales son lactosa, sacarosa, almidón, talco, estearato de magnesio, celulosa cristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, glicerina, alginato sódico, goma arábiga, etc. Estos excipientes alternativos pueden

sustituir a los proporcionados anteriormente cuando sea necesario para conseguir las características de disolución, absorción y fabricación deseadas.

[0700] La cantidad de compuesto divulgado por comprimido para su uso en la composición farmacéutica para uso humano se determina a partir de datos tanto toxicológicos como farmacocinéticos obtenidos en modelos animales adecuados, por ejemplo, de rata y de al menos una especie que no es unroedor, y se ajusta basándose en los datos de ensayos clínicos en humanos. Por ejemplo, podría ser adecuado que un compuesto divulgado esté presente a un nivel de aproximadamente 10 a 1000 mg por unidad de dosificación de comprimido.

10 b. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA USO INYECTABLE

[0701] Puede prepararse una composición parenteral del modo siguiente:

Componente	Cantidad
Principio activo	10 a 500 mg
Carbonato de sodio	560 mg*
Hidróxido de sodio	80 mg*
Agua destilada estéril	Cantidad suficiente para preparar el volumen total indicado a continuación.
Total (por cápsula)	10 ml por ampolla

* Cantidad ajustada según sea necesario para mantener el pH fisiológico en el contexto de la cantidad de principio activo, y forma de principio activo, por ejemplo, una forma de sal concreta del principio activo

[0702] Como alternativa, puede usarse una composición farmacéutica para inyección intravenosa, comprendiendo la composición aproximadamente 100-5000 mg de un compuesto divulgado, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua en suero salino, opcionalmente con hasta un 15% de Cremophor EL, y opcionalmente hasta un 15% de alcohol etílico, y opcionalmente se usan hasta 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente adecuado, tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico. La preparación de dicha composición inyectable puede lograrse del modo siguiente: se disuelven el compuesto divulgado y el polietilenglicol 400 en agua con agitación. La solución se esteriliza por filtración (tamaño del poro 0,22 µm) y se filtra en botellas para infusión esterilizadas en condiciones asépticas. Las botellas para infusión se cierran herméticamente con sellos de caucho.

[0703] En un ejemplo adicional, puede usarse una composición farmacéutica para inyección intravenosa, comprendiendo la composición aproximadamente 10-500 mg de un compuesto divulgado, solución salina convencional, opcionalmente con hasta un 15% en peso de Cremophor EL, y opcionalmente hasta un 15% en peso de alcohol etílico, y opcionalmente hasta 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente adecuado, tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico. La preparación puede lograrse del modo siguiente: se disuelve un compuesto divulgado deseado en la solución salina con agitación. Opcionalmente, se añaden Cremophor EL, alcohol etílico o ácido. La solución se esteriliza por filtración (tamaño del poro 0,22 µm) y se filtra en botellas para infusión esterilizadas en condiciones asépticas. Las botellas para infusión se cierran herméticamente con sellos de caucho.

[0704] En este ejemplo, el principio activo puede reemplazarse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

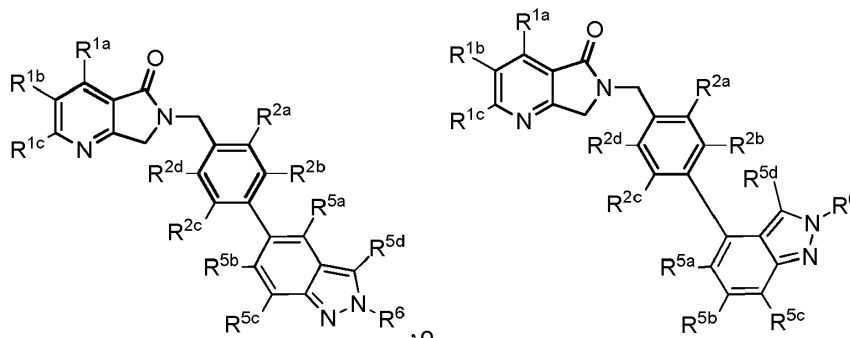
[0705] La cantidad de un compuesto divulgado por ampolla para su uso en la composición farmacéutica para uso humano se determina a partir de datos tanto toxicológicos como farmacocinéticos obtenidos en modelos animales adecuados, por ejemplo, de rata y de al menos una especie que no es unroedor, y se ajusta basándose en los datos de ensayos clínicos en humanos. Por ejemplo, podría ser adecuado que un compuesto divulgado esté presente a un nivel de aproximadamente 10 a 1000 mg por unidad de dosificación de comprimido.

Los excipientes adecuados para las preparaciones parenterales son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica, etc. que pueden usarse con tris(hidroximetil)aminometano, carbonato de sodio, hidróxido sódico o similares, que sirven como agente solubilizante o de ajuste del pH. Las preparaciones parenterales contienen preferentemente de 50 a 1000 mg de un compuesto divulgado por unidad de dosificación.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula:



5

donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6;

10

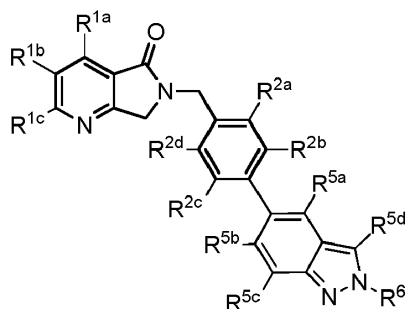
donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , y R^{2d} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, haloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, polihaloalquil C1-C6-oxi-alquilo C1-C6, y dialquilamino C1-C6;

15

donde cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, alquilamino C1-C6, y dialquilamino C1-C6, con la condición de que al menos uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} sea hidrógeno; y donde R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C6;

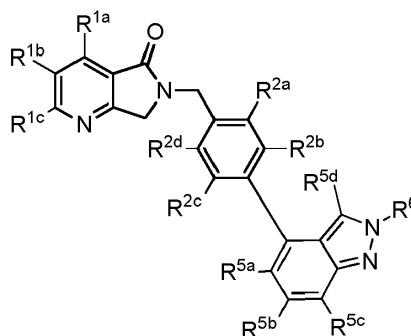
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula:

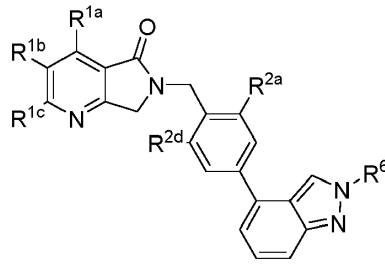


25

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula:



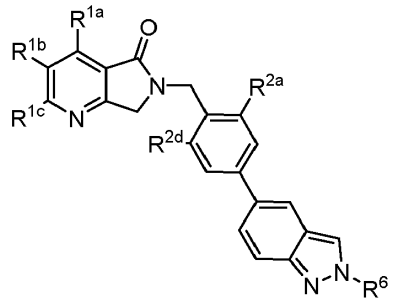
30 4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula:



donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y metilo.

5

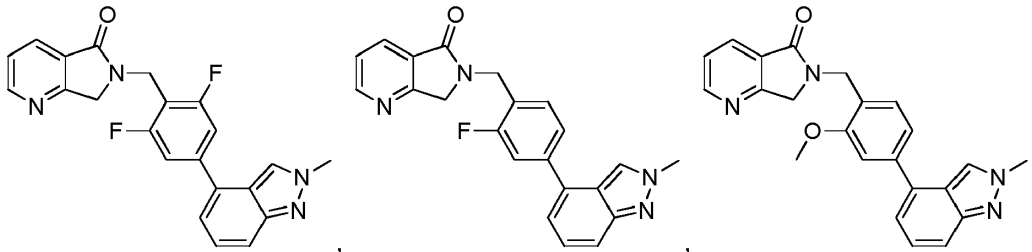
5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula:



10

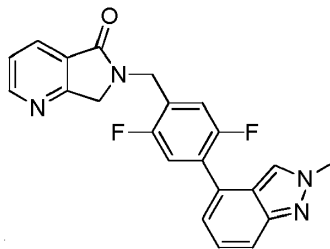
donde cada uno de R^{2a} y R^{2d} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno; y donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y metilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula:

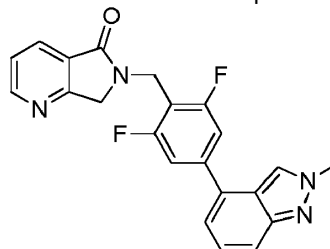


15

o

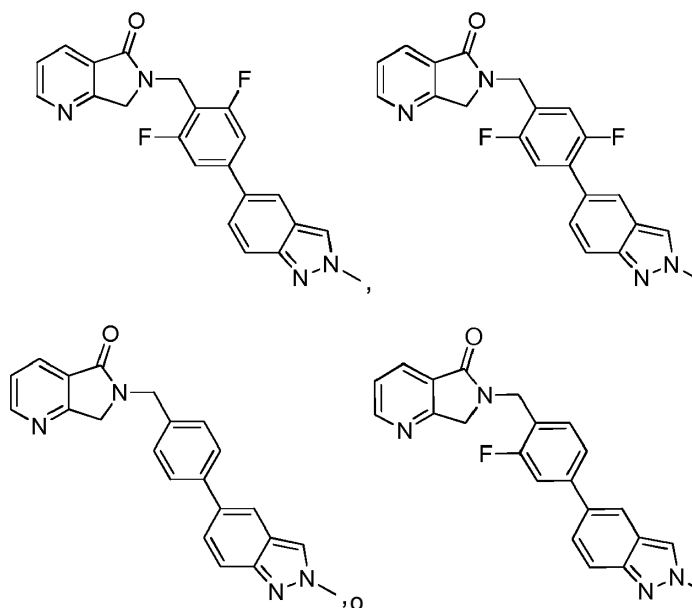


7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula:



20

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula:



9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para uso como un medicamento.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con una disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero, donde el trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina se selecciona entre el grupo de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, un trastorno del sueño, un trastorno por dolor, un trastorno cognitivo, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno disruptivo del comportamiento, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados a trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno del espectro autista; trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, discinesias inducidas por fármacos y basadas en neurodegeneración, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastornos cognitivos, demencias, y trastornos de memoria.

12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, donde el trastorno se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, un trastorno del sueño, un trastorno por dolor y un trastorno cognitivo.

13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, donde el trastorno es enfermedad de Alzheimer.

35

14. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, donde el trastorno se selecciona entre psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno disruptivo del comportamiento, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados a trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno del espectro autista; trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, discinesias inducidas por fármacos y basadas en neurodegeneración, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastornos cognitivos, demencias, y trastornos de la memoria.

45