

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 380**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

A61P 5/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2011** **E 16184263 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018** **EP 3124481**

54 Título: **Moduladores de receptores de andrógenos y sus usos**

30 Prioridad:

16.02.2010 US 305082 P

28.04.2010 US 329023 P

30.09.2010 US 388457 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2018

73 Titular/es:

ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
12780 El Camino Real Suite 301
San Diego, CA 92130, US

72 Inventor/es:

SMITH, NICHOLAS, D;
BONNEFOUS, CELINE y
JULIEN, JACKALINE, D.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 668 380 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).

Moduladores de receptores de andrógenos y sus usos**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] En este documento se describen compuestos, que incluyen sales, solvatos, metabolitos, profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, métodos para preparar tales compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y métodos para usar tales compuestos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades o afecciones que son dependiente del receptor de andrógenos o receptor de andrógenos mediado.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora de la transcripción activada por ligando que media la inducción de una variedad de efectos biológicos a través de su interacción con los andrógenos endógenos. Los andrógenos endógenos incluyen esteroides como la testosterona y la dihidrotestosterona. La testosterona se convierte en dihidrotestosterona por la enzima 5 alfa-reductasa en muchos tejidos.

[0003] Las acciones de los andrógenos con los receptores de andrógenos se han implicado en un número de enfermedades o condiciones, tales como los cánceres dependientes de andrógenos, la virilización en mujeres, y el acné, entre otros. Los compuestos que disminuyen los efectos de los andrógenos con los receptores de andrógenos y/o disminuyen las concentraciones de los receptores de andrógenos encuentran uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que los receptores de andrógenos desempeñan un papel.

[0004] Los documentos CN 101032483, WO 2007/126765, WO 2008/119015, WO 2009/055053, WO 2011/106570 y WO 2010/099238 describen octanos de diazospiro sustituidos que tienen actividad biológica.

[0005] La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento del cáncer dependiente o mediada por receptor de andrógenos como se establece en las reivindicaciones.

[0006] En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un cáncer dependiente o mediada de receptor de andrógenos que comprende de 0,1 mg a 1000 mg de un derivado 8-oxo-6-tioxo-5,7-diaza-espiro[3.4]octano o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable en el que el derivado 8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octano es:

5-(5-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(3-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(3-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(3-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(3-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-fluoro-3-(2-morfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-fluoro-3-(3-morfolinopropoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-fluoro-3-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-fluoro-3-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

- 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;
- 5 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(piperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 5-(5-(3-fluoro-4-(2-tiomorfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 10 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(piperidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 5-(5-(4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 15 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 20 5-(5-(2-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 5-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 25 5-(5-(3-fluoro-4-(3-(pirrolidina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 5-(5-(4-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 30 5-(5-(2-fluoro-4-(2-(piperidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 5-(5-(2-fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 35 3-metilo-5-(5-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
- 5-(5-(3-fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;
- 40 5-(5-(3-fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 45 3-metilo-5-(8-oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
- 3-metilo-5-(8-oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
- 50 5-(8-oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 3-metilo-5-(8-oxo-6-tioxo-5-(4-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetilo)piperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
- 55 3-metilo-5-(5-(4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
- 5-(5-(4-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;
- 60 5-(5-(4-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 65 3-metilo-5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;

5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(8-oxo-5-(4-((1-propionilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-isobutirilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de etilo

5-(5-(4-((1-acetilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-etilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-(2-hidroxietilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-(2-hidroxietilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-(metilsulfonilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-Isopropilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

2-(4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-ilo)acetato de etilo;

4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxamida;

o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma.

SUMARIO

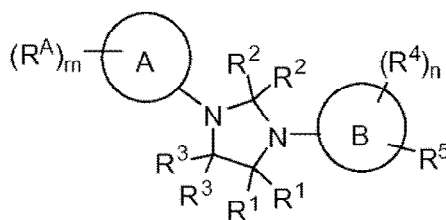
[0007] Se presentan aquí compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) que disminuyen los efectos de los andrógenos con los receptores de andrógenos y/o disminuyen las concentraciones de los receptores de andrógenos, y por lo tanto, son útiles como agentes para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en las que los receptores de andrógenos desempeñan un papel, como las enfermedades o afecciones en las que participan los receptores de andrógenos, están implicados en la etiología o patología de la enfermedad o condición, o contribuyen al menos a un síntoma de la enfermedad o condición.

[0008] Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) son útiles para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, hirsutismo, acné, adenomas y neoplasias de próstata, células tumorales benignas o malignas que contienen el receptor de andrógenos, hiperpilosidad, seborrea, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, alopecia androgénica, hipogonadismo, osteoporosis, supresión de espermatogénesis, libido, caquexia, anorexia, suplementos de andrógenos para niveles de testosterona disminuidos relacionados con la edad, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer uterino, sofocos y atrofia muscular de la enfermedad de Kennedy y debilidad, atrofia de la piel, pérdida ósea, anemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, pérdida de energía, pérdida de bienestar, diabetes tipo 2 y acumulación de grasa abdominal. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se usa en el tratamiento del cáncer de próstata. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se usan en el tratamiento del cáncer de próstata sensible a las hormonas. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se usa en el tratamiento del cáncer de próstata refractario a hormonas.

[0009] En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X), sales, solvatos, metabolitos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) son moduladores del receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) es un antagonista del receptor de andrógenos, un agonista inverso del receptor de andrógenos, un degradador del receptor de andrógenos, un modulador del tráfico del receptor de andrógenos y/o un inhibidor de la unión al ADN del receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) es un antagonista del receptor de

andrógenos. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) o (X) es un andrógeno receptor agonista inverso. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) es un degradador del receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) es un modulador de tráfico de receptor de andrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) es un inhibidor de unión al ADN del receptor de andrógenos.

[0010] En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, metabolito o profármaco del mismo:



Fórmula (I)

en donde,

el anillo A es heteroarilo monocíclico, heteroarilo bicíclico o naftilo;

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

cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

cada R² es H; o ambos R² se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-;

cada R³ es H; o ambos R³ se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-; con la condición de que cada R² no sea H si cada R³ es H;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

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

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁵ es alquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterofluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄- (cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄

(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquileo C_1-C_4 - (arilo sustituido o no sustituido), y -alquileo C_1-C_4 -(heteroarilo sustituido o no sustituido); o dos grupos R^9 unidos al mismo átomo N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido;

R^{10} es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquileo C_1-C_4 (cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquileo C_1-C_4 -(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquileo C_1-C_4 -(arilo sustituido o no sustituido), o -alquileo C_1-C_4 -(heteroarilo sustituido o no sustituido);

R^{11} es H o alquilo C_1-C_4 .

[0011] Para cualquiera y todas las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan de entre los de un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, En algunas realizaciones, ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C_1-C_6 , y fluoroalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente entre H, $-CH_3$ y $-CF_3$.

[0012] En algunas realizaciones, ambos R^2 se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar $-C(=S)-$; ambos R^3 se toman junto con el carbono al que están unidos para formar $-C(=O)-$.

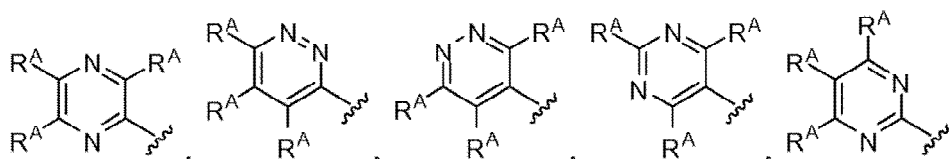
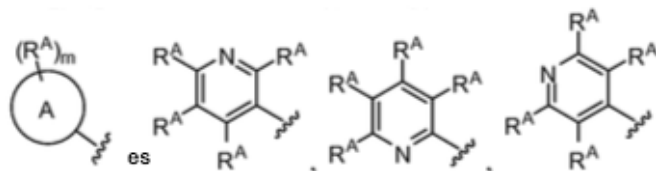
[0013] En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo monocíclico unido a C, un heteroarilo bicíclico unido a C, o naftilo.

[0014] En algunas realizaciones, ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido; ambos R^2 se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar $-C(=S)-$; ambos R^3 se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar $-C(=O)-$; el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene N, o heteroarilo bicíclico que contiene N; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-N(R^{11})S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)R^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

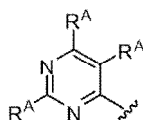
[0015] En algunas realizaciones, ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene N seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

[0016] En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo.

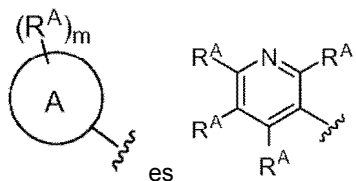
[0017] En algunas realizaciones,



o



En algunas realizaciones,



[0018] En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, $-S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)N(R^9)_2$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0019] En algunas realizaciones, ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; anillo A es heteroarilo bicíclico que contiene N seleccionado de quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, purinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pteridinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, azaindolilo, pirazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, triazolopiridazinilo, tiazolopiridinilo, piridotienilo, pirimidotienilo y pirrolopirimidinilo; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, $-S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)N(R^9)_2$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0020] En algunas realizaciones, el anillo A es N que contiene heteroarilo bicíclico seleccionado de quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, triazolopiridazinilo, y pirrolopirimidinilo.

[0021] En algunas realizaciones, el anillo A es [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo.

[0022] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R^5 es alquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, alcoxi C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heterofluoroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, o $-L^1-L^2-R^6$; L^1 está ausente, -O-, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, -NH-, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-NHS(=O)_2-$, o $-S(=O)_2NH-$; L^2 es alquilenilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilenilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido o heteroalquilenilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R^6 es halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(=O)N(R^9)_2$, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

[0023] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, alquilenilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido, y alcoxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido; R^5 es alquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, alcoxi C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heterofluoroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, o $-L^1-L^2-R^6$; L^1 está ausente, -O-, o $-C(=O)NH-$; L^2 es alquilenilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilenilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido o heteroalquilenilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R^6 es -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-C(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

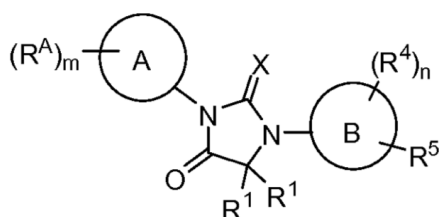
[0024] En algunas realizaciones, L^2 es alquilenilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R^6 es -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)N(R^9)_2$, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

[0025] En algunas realizaciones, R^6 es cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

[0026] En algunas realizaciones, L^2 es alquilenilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R^6 es -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, -

S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, o -C(=O)N(R⁹)₂; cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄ (arilo sustituido o no sustituido), y -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido; R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido).

[0027] En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido de la misma:



Fórmula (Ia)

en donde,

el anillo A es heteroarilo monocíclico, bicíclico, heteroarilo o naftilo;

m es 1, 2, 3 o 4;

cada R^A es independientemente H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido;

o cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆, C₁-C₆ alcoxi y fluoroalquilo C₁-C₆;

X es S o O;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

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

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heteroalquilo C₁-C₆;

R⁵ es -L¹-L²-R⁶ o -L¹-R⁷;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileno C₁-C₆, fluoroalquileno C₁-C₆ o heteroalquileno C₁-C₆;

R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;

R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(fenilo sustituido o no sustituido), y -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido); o

dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido), -

alquilenos C₁-C₄-(fenilo sustituido o no sustituido), o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);
R¹¹ es H o alquilenos C₁-C₄.

[0028] En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; X es S; el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene N; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, y C₁-C₆ alcoxi; el anillo B es fenilo o heteroarilo monocíclico.

[0029] En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; el anillo A es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo.

[0030] En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆.

[0031] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo; R⁵ es -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquilenos C₁-C₆, fluoroalquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos C₁-C₆; R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

[0032] En algunas realizaciones, anillo B es fenilo; cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄; R⁵ es -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L² es alquilenos C₁-C₆, fluoroalquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos C₁-C₆; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido.

[0033] En algunas realizaciones, L² es alquilenos C₁-C₆; R⁶ es -CN, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

[0034] En algunas realizaciones, R⁶ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

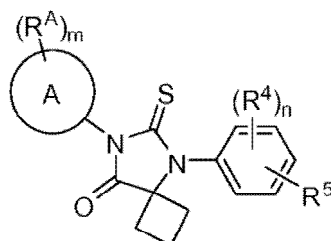
[0035] En algunas realizaciones, L² es alquilenos C₁-C₆; R⁶ es un heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido.

[0036] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo; cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄; R⁵ es -L¹-R⁷; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-; R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

[0037] En algunas realizaciones, R⁵ es -L¹-R⁷; L¹ es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(=O)₂NH-; R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

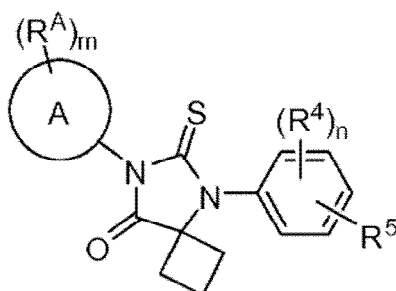
[0038] En algunas realizaciones, R⁵ es -L¹-R⁷; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(=O)₂NH-; R⁷ es heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0039] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) tiene la estructura de Fórmula (II): □



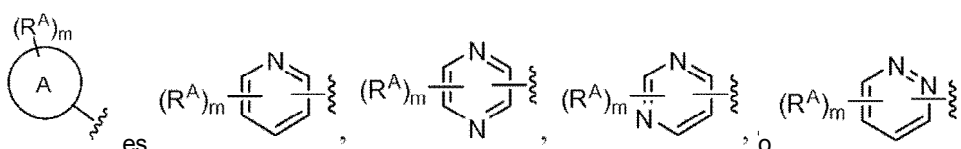
Fórmula (II).

[0040] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) tiene la estructura de Fórmula (II):



Formula (II)

en donde,



m es 2;

un R^A es -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, o -C(=O)N(R⁹)₂; y el otro R^A es H, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

n es 0 o 1;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆;

R^5 es -L¹-L²-R⁶ o -L¹-R⁷;

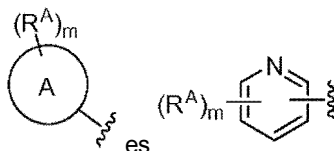
L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-;

L² es alquilenos C₁-C₆, fluoroalquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos C₁-C₆;

R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido;

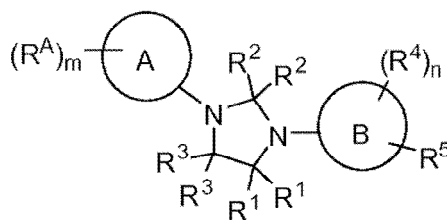
R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0041] En algunas realizaciones,



una R^A es -CN y la otra R^A es H, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, o alcoxi C₁-C₄; cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄; R^5 es -L¹-L²-R⁶ o -L¹-R⁷; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L² es alquilenos C₁-C₆, fluoroalquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos C₁-C₆; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido; R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0042] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido, o metabolito del mismo del mismo:



Formula (I)

en donde:

anillo A es heteroarilo bicíclico o naftilo;

m es 0, 1, 2 o 3;

cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

cada R² es H; o ambos R² se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-;

cada R³ es H; o ambos R³ se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-; con la condición de que cada R² no sea H si cada R³ es H;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

n es 0, 1 o 2;

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁵ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un C cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos R⁹ grupos unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄-

(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, alquileo C₁-C₄ (arilo sustituido o no sustituido) o alquileo C₁-C₄ (heteroarilo sustituido o no sustituido);

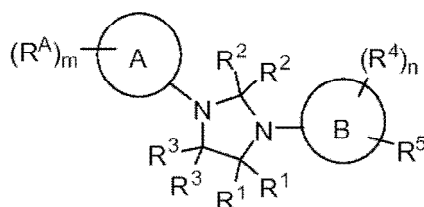
R¹¹ es H o alquilo C₁-C₄.

[0043] En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, purinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pteridinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, azaindolilo, pirazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, triazolopiridazinilo, tiazolopiridinilo, piridotienilo, pirimidotienilo, pirrolopirimidinilo y naftilo.

[0044] En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de entre quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, triazolopiridazinilo, pirrolopirimidinilo, y naftilo.

[0045] En algunas realizaciones, el anillo A es [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo.

[0046] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



Fórmula (I)

en donde:

el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

m es 0, 1, 2 o 3;

cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

cada R² es H; o ambos R² se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-;

cada R³ es H; o ambos R³ se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-;

con la condición de que cada R² no sea H si cada R³ es H;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

n es 0, 1 o 2;

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁵ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -

$\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;

cada R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido), -alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -(heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido), -alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

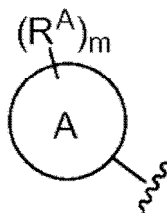
dos grupos R^9 unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido;

R^{10} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido), -alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -(heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido), alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (arilo sustituido o no sustituido) o alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (heteroarilo sustituido o no sustituido);

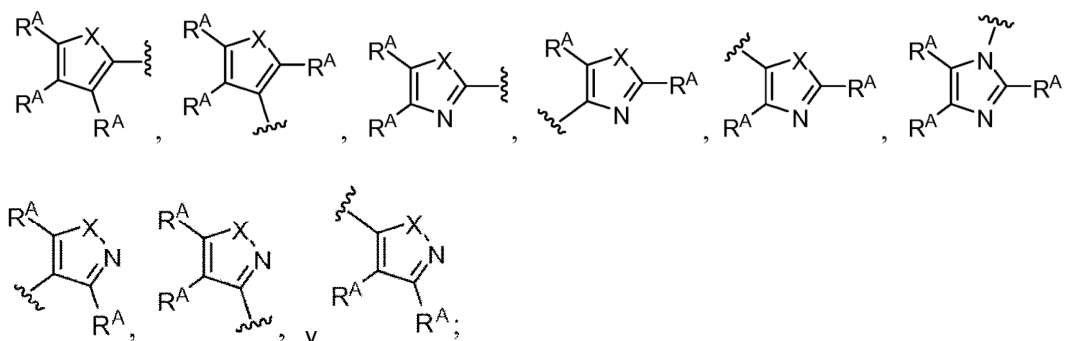
R^{11} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

[0047] En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo.

[0048] En algunas realizaciones,



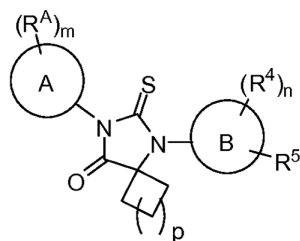
se selecciona de:



en donde X es O, S, o NR^{A} . En algunas realizaciones, X es O. En algunas realizaciones, X es S. En algunas realizaciones, X es NR^{A} .

[0049] En algunas realizaciones, ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; ambos R^2 se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar $-\text{C}(=\text{S})-$; ambos R^3 se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar $-\text{C}(=\text{O})-$.

[0050] En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente memoria tiene la estructura de Fórmula (III):



Formula (III)

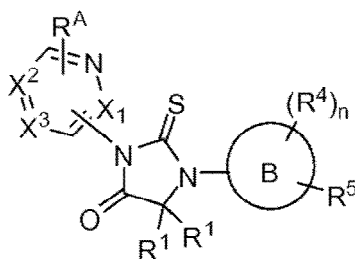
en donde,
p es 0, 1, 2 o 3.

[0051] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0052] En algunas realizaciones, cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R^5 es alquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterofluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

[0053] En algunas realizaciones, cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R^5 es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L² es alquileno C₁-C₆, fluoroalquileno C₁-C₆ o heteroalquileno C₁-C₆; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

[0054] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido, o metabolito del mismo del mismo:



Formula (IV)

en donde,

cada R^1 se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

X¹ es CR^A o N;

X² es CR^A o N;

X³ es CR^A o N; siempre que al menos dos de X¹, X², y X³ es CR^A;

cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

n es 0, 1 o 2;

R⁴ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁵ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂- o -S(=O)₂NH-;

L² es alquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

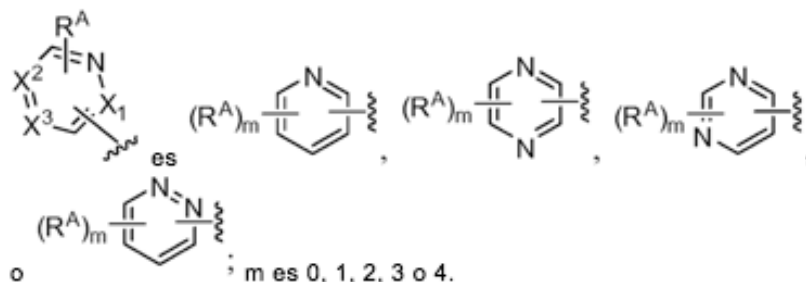
R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilenos C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenos C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

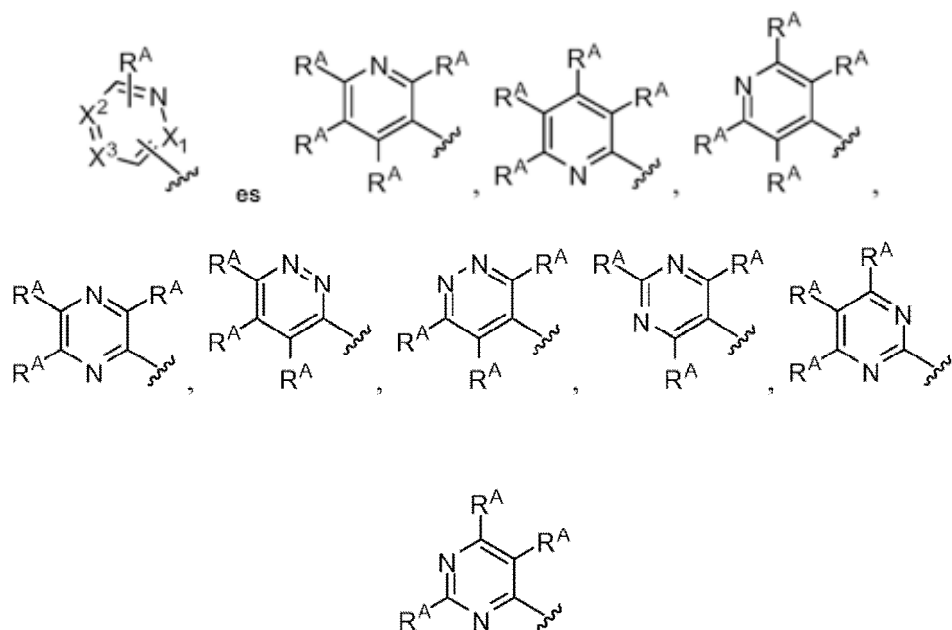
R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilenos C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), alquilenos C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenos C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

R¹¹ es H o alquilo C₁-C₄.

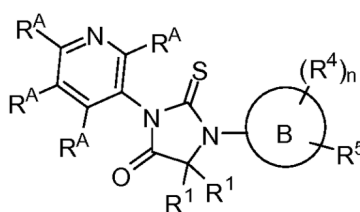
[0055] En algunas realizaciones,



[0056] En algunas realizaciones,



[0057] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IV) tiene la estructura de Fórmula (V):

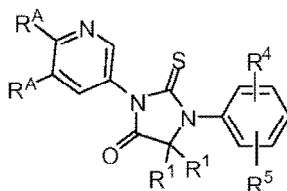


Fórmula (V).

[0058] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo; R^4 es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R^5 es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, alquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquilenos C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilenos C_1-C_6 sustituido o no sustituido o heteroalquilenos C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido.

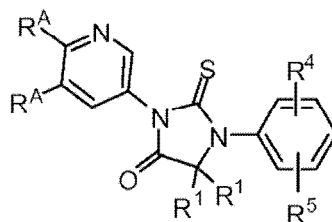
[0059] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

[0060] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (IV) o (V) tiene la estructura de Fórmula (VI):



Fórmula (VI).

[0061] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (IV) o (V) tiene la estructura de Fórmula (VI):



Fórmula (VI)

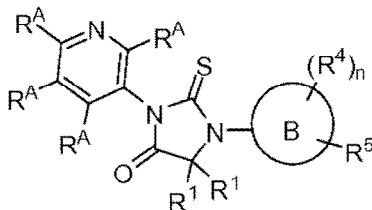
en donde,

un R^A es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $o\text{-C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, y el otro R^A es H, halógeno, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; o cada R^1 es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; R^4 es H, halógeno, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$.

[0062] En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{L}^1\text{-L}^2\text{-R}^6$ o $-\text{L}^1\text{-R}^7$; L^1 está ausente, $-\text{O}-$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$; L^2 es alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilenos $\text{C}_1\text{-C}_6$ o heteroalquilenos $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^6 es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido; R^7 es heterocicloalquilo monocíclico $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0063] En algunas realizaciones, un R^A es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido; y el otro R^A es H, halógeno, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; R^4 es H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; R^5 es halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o $-\text{L}^1\text{-L}^2\text{-R}^6$; L^1 está ausente, $-\text{O}-$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$; L^2 es alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalquilenos $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido o heteroalquilenos $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; R^6 es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

[0064] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



Fórmula (VII)

en donde:

cada R^1 es independientemente seleccionado de H, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; o ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alcoxi

C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

el anillo B es heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo bicíclico o naftilo;

n es 0, 1 o 2;

R⁴ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁵ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂- o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido;

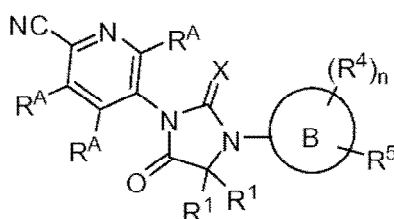
cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquileno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

R¹¹ es H o alquilo C₁-C₄.

[0065] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (VIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



Fórmula (VIII)

en donde

cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido;

X es O o S;

cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-

C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

n es 0, 1 o 2;

R⁴ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁵ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂- o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido;

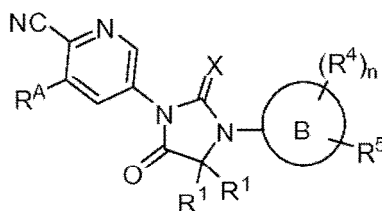
cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquileno C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); R¹¹ es H o alquilo C₁-C₄.

[0066] En algunas realizaciones, X es S; el anillo B es fenilo; R⁴ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆; R⁵ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido.

[0067] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆.

[0068] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (VIIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido de la misma:



Formula (VIIIa)

en donde

ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido;

o

cada R^1 es independientemente H, -OH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o fluoroalquilo C_1-C_6 ;

X es O o S;

R^1 es alquilo C_1-C_6 ;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

n es 0, 1 o 2;

R^4 es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o heteroalquilo C_1-C_6 ;

R^5 es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C_1-C_{10} , fluoroalquilo C_1-C_{10} , fluoroalcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂- o -S(=O)₂NH-;

L² es alquilenos C_1-C_6 , fluoroalquilenos C_1-C_6 o heteroalquilenos C_1-C_6 ;

R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , un cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilenos C_1-C_4 -(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilenos C_1-C_4 -(arilo sustituido o no sustituido), y -alquilenos C_1-C_4 -(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido;

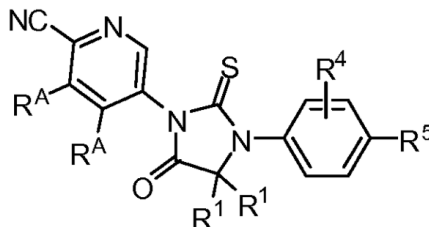
R¹⁰ es alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , un cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilenos C_1-C_4 -(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), alquilenos C_1-C_4 (arilo sustituido o no sustituido) o alquilenos C_1-C_4 (heteroarilo sustituido o no sustituido);

R¹¹ es H o alquilo C_1-C_4 .

[0069] En algunas realizaciones, X es S; el anillo B es fenilo; R⁴ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 ; R⁵ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C_1-C_{10} , fluoroalquilo C_1-C_{10} , fluoroalcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquilenos C_1-C_6 , fluoroalquilenos C_1-C_6 o heteroalquilenos C_1-C_6 ; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido.

[0070] En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1-C_6 ; ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_6 ; o cada R^1 es independientemente alquilo C_1-C_4 .

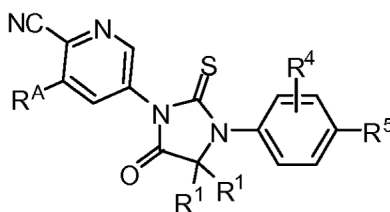
[0071] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (VIII) tiene la estructura de Fórmula (IX): □



Fórmula (IX).

[0072] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, alquilo C_1-C_6 , y alcoxi C_1-C_6 .

[0073] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (VIII) o Fórmula (VIIIa) tiene la estructura de Fórmula (IXa):



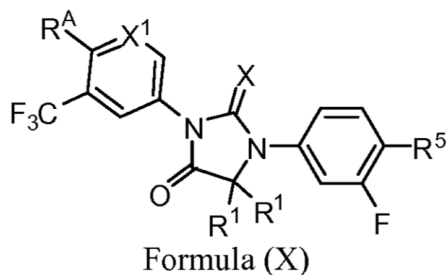
Fórmula (IXa).

[0074] En algunas realizaciones, cada R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , un cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, y un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido; o dos grupos R^9 unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido; R^{10} es alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , un cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0075] En algunas realizaciones, R^5 es halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)NH(R⁹), alquilo C_1-C_{10} , fluoroalquilo C_1-C_{10} , fluoroalcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquileno C_1-C_6 ; R⁶ es -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

[0076] En algunas realizaciones, R^A es -CH₃; ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o cada R^1 es -CH₃; R⁵ es halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)NH(R⁹), alquilo C_1-C_{10} , fluoroalquilo C_1-C_{10} , fluoroalcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquileno C_1-C_6 ; R⁶ es heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

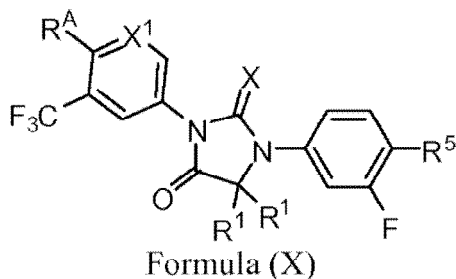
[0077] En algunas realizaciones, descritas en este documento es un compuesto de Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido, o metabolito del mismo



en donde,

cada R^1 se selecciona independientemente de H y $-CH_3$;
 o ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo;
 X es O o S;
 X^1 es CH o N;
 R^A es $-CN$ o $-C(=O)NH_2$;
 R^5 es $-CO_2H$, o $-C(=O)NH_2$.

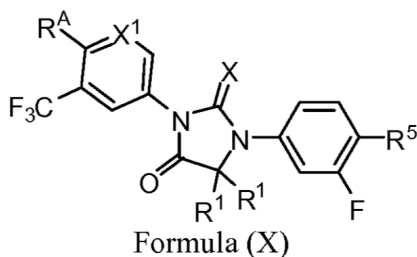
[0078] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



en el que

cada R^1 es independientemente elegido entre H y $-CH_3$;
 o ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo;
 X es O;
 X^1 es CH o N;
 R^A es $-CN$ o $-C(=O)NH_2$;
 R^5 es $-CO_2H$, $-C(=O)NH_2$ o $-C(=O)NH(CH_3)$.

[0079] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



en donde,

cada R^1 se selecciona independientemente de H y $-CH_3$;
 o ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo;

X es O o S;
 X^1 es CH o N;
 R^A es $-C(=O)NH_2$;
 R^5 es $-CO_2H$, $-C(=O)NH_2$ o $-C(=O)NH(CH_3)$.

[0080] A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en el campo puede elegir grupos y sus sustituyentes para proporcionar restos y compuestos estables.

[0081] Los compuestos descritos en la presente son moduladores selectivos del receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria tienen alta especificidad para un receptor de andrógeno y tienen actividades farmacológicas deseables, selectivas de tejido. Las actividades farmacológicas deseables, selectivas de tejido incluyen, pero no se limitan a, actividad antagonista de AR en células de próstata y ninguna actividad de antagonista de AR en células no de próstata. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son antiandrógenos que muestran actividad agonista de AR despreciable o nula.

[0082] En algunas realizaciones, presentados en este documento hay compuestos seleccionados de metabolitos activos, tautómeros, solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X).

[0083] En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también contiene al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral o administración tópica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una tableta, píldora, cápsula, líquido, suspensión, gel, coloide, dispersión, suspensión, solución, emulsión, pomada o loción.

[0084] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales seleccionados de: corticosteroides, agentes anti-eméticos, analgésicos, agentes anti-cáncer, anti-inflamatorios, inhibidores de quinasa, inhibidores HSP90, inhibidores de deacetilasa de histona (HDAC).

[0085] En algunas realizaciones, se proporciona un método que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) a un ser humano con una enfermedad o afección que es mediada por receptor de andrógenos o dependiente del receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, al humano ya se le está administrando uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X). En algunas realizaciones, el método comprende además administrar uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X).

[0086] En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se seleccionan de: corticosteroides, agentes antieméticos, analgésicos, agentes anticancerígenos, antiinflamatorios, inhibidores de quinasa, inhibidores de HSP90, inhibidores de deacetilasa de histona (HDAC).

[0087] Se describe aquí un método para tratar una enfermedad o afección mediada por receptor de andrógenos o mediada por receptor de andrógenos en mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o *N*-óxido de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección dependiente del receptor de andrógeno o mediada por andrógenos es hiperplasia benigna de próstata, hirsutismo, acné, adenomas y neoplasias de próstata, células tumorales benignas o malignas que contienen el receptor de andrógenos, hiperpilosidad, seborrea, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, alopecia androgénica, hipogonadismo, osteoporosis, supresión de la espermatogénesis, libido, caquexia, anorexia y suplementos de andrógenos para niveles de testosterona disminuidos relacionados con la edad, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer uterino, sofocos y atrofia muscular y debilidad de la enfermedad de Kennedy, atrofia de la piel, pérdida ósea, anemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, pérdida de energía, pérdida de bienestar, diabetes tipo 2 o acumulación de grasa abdominal.

[0088] En algunas realizaciones, se describe en la presente un método para tratar cáncer en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o *N*-óxido del mismo. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer dependiente de hormonas. En algunas realizaciones, el cáncer dependiente de hormonas es un cáncer dependiente de receptores de andrógenos. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata refractario a hormonas. En algunas realizaciones, el método para tratar el cáncer comprende además administrar al mamífero al menos un agente anticáncer adicional.

- 5 **[0089]** En algunas realizaciones, se describe en la presente un procedimiento para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto, en el que el compuesto es: un agonista inverso del receptor de andrógenos; antagonista del receptor de andrógenos; degradador del receptor de andrógenos; modulador de tráfico de receptor de andrógeno; degradador del receptor de andrógenos; inhibidor de unión a ADN del receptor de andrógeno; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata refractario a hormonas. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o *N*-óxido del mismo.
- 10 **[0090]** Las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento son administrables a un sujeto en una variedad de formas por múltiples vías de administración, que incluyen, pero no se limitan a, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación polivalente, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.
- 15 **[0091]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) se administran por vía oral.
- 20 **[0092]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) se administran por vía tópica. En tales realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se formulan en una variedad de composiciones administrables tópicamente, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, exfoliantes, frotadores, frotis, varillas medicinales, vendajes medicados, bálsamos, cremas o ungüentos. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes. En un aspecto, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VII Ia), (IX), (IXa) y (X) se administran tópicamente a la piel.
- 25 **[0093]** En otro aspecto se encuentra el uso de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afecciones en las que la actividad de los receptores de andrógenos contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad o condición. En un aspecto, la enfermedad o afección es cualquiera de las enfermedades o afecciones especificadas en este documento.
- 30 **[0094]** En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente se encuentran realizaciones adicionales en las que: (a) la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) o (X) se administra sistémicamente al mamífero; y/o (b) la eficacia de una montura del compuesto se administra por vía oral al mamífero; y/o (c) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inyección al mamífero; y/o (e) la cantidad eficaz del compuesto se administra tópicamente al mamífero; y/o (f) la cantidad efectiva se administra de forma no sistémica o local al mamífero.
- 35 **[0095]** En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente se encuentran otras realizaciones que comprenden administraciones individuales de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo otras realizaciones en las que (i) se administra una vez el compuesto; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante el lapso de un día; (iii) continuamente; o (iv) ininterrumpidamente.
- 40 **[0096]** En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente se encuentran realizaciones adicionales que comprenden administraciones múltiples de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen otros detalles en los que (i) el compuesto se administra de forma continua o intermitente: como en una única dosis; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el método comprende un descanso del fármaco, en el que la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final del descanso del fármaco, se reanuda la dosificación del compuesto. En una realización, la duración del descanso del fármaco varía de 2 días a 1 año.
- 45 **[0097]** Se describe un método de reducción de activación de AR en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X). En algunas realizaciones, el método comprende reducir la activación de AR en células de próstata en el mamífero. En algunas realizaciones, el método comprende reducir la activación de AR en células de próstata en el mamífero y no en células no de próstata. En algunas realizaciones, el método para reducir la activación de AR comprende reducir la unión de andrógenos al receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, el método para reducir la activación de R^A comprende reducir las concentraciones de AR.
- 50 **[0097]** Se describe un método de reducción de activación de AR en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X). En algunas realizaciones, el método comprende reducir la activación de AR en células de próstata en el mamífero. En algunas realizaciones, el método comprende reducir la activación de AR en células de próstata en el mamífero y no en células no de próstata. En algunas realizaciones, el método para reducir la activación de AR comprende reducir la unión de andrógenos al receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, el método para reducir la activación de R^A comprende reducir las concentraciones de AR.
- 55 **[0097]** Se describe un método de reducción de activación de AR en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X). En algunas realizaciones, el método comprende reducir la activación de AR en células de próstata en el mamífero. En algunas realizaciones, el método comprende reducir la activación de AR en células de próstata en el mamífero y no en células no de próstata. En algunas realizaciones, el método para reducir la activación de AR comprende reducir la unión de andrógenos al receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, el método para reducir la activación de R^A comprende reducir las concentraciones de AR.
- 60 **[0097]** Se describe un método de reducción de activación de AR en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X). En algunas realizaciones, el método comprende reducir la activación de AR en células de próstata en el mamífero. En algunas realizaciones, el método comprende reducir la activación de AR en células de próstata en el mamífero y no en células no de próstata. En algunas realizaciones, el método para reducir la activación de AR comprende reducir la unión de andrógenos al receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, el método para reducir la activación de R^A comprende reducir las concentraciones de AR.
- 65 **[0097]** Se describe un método de reducción de activación de AR en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X). En algunas realizaciones, el método comprende reducir la activación de AR en células de próstata en el mamífero. En algunas realizaciones, el método comprende reducir la activación de AR en células de próstata en el mamífero y no en células no de próstata. En algunas realizaciones, el método para reducir la activación de AR comprende reducir la unión de andrógenos al receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, el método para reducir la activación de R^A comprende reducir las concentraciones de AR.

[0098] En la presente memoria se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones que dependen del receptor de andrógenos o del receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición es cáncer de próstata. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por el receptor de andrógenos o mediada por el receptor de andrógenos se describe en este documento.

[0099] Se describe en este documento el uso de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones dependientes del receptor de andrógenos o mediadas por receptores de andrógenos. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por el receptor de andrógenos o mediada por el receptor de andrógenos se describe en este documento.

[0100] En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, el mamífero es un ser humano.

[0101] En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se administran a un ser humano.

[0102] En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se administran por vía oral.

[0103] En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se usan para disminuir, reducir o eliminar la actividad de receptores androgénicos.

[0104] Artículos de fabricación, que incluyen material de envasado, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) dentro del material de envasado, y una etiqueta que indica que el compuesto o la composición, o la sal farmacéuticamente aceptable, tautómeros, *N*-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para reducir, disminuir o eliminar los efectos de los receptores de andrógenos, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o condición que se beneficiaría de una reducción o eliminación de la actividad del receptor de andrógenos, también se describen.

[0105] Otros objetos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritas en este documento se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, que indican realizaciones específicas, se dan solo a modo de ilustración, ya que varios cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación serán evidentes de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0106] El receptor de andrógenos (AR) es un miembro de la superfamilia de esteroides y receptores nucleares. Entre esta gran familia de proteínas, solo se conocen cinco receptores de esteroides de vertebrados e incluyen el receptor de andrógenos, el receptor de estrógenos, el receptor de progesterona, el receptor de glucocorticoides y el receptor de mineralocorticoides. AR es una proteína soluble que funciona como un factor de transcripción intracelular. La función AR está regulada por la unión de andrógenos, que inicia cambios conformacionales secuenciales del receptor que afectan las interacciones receptor-proteína e interacciones receptor-ADN.

[0107] La AR se expresa principalmente en tejidos diana de andrógenos, como la próstata, el músculo esquelético, el hígado y el sistema nervioso central (SNC), con el nivel de expresión más alto observado en la próstata, la glándula suprarrenal y el epidídimo. La AR se puede activar mediante la unión de andrógenos endógenos, que incluyen testosterona y 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT).

[0108] El receptor de andrógenos (AR), localizado en Xq11-12, es un receptor nuclear de 110 kD que, tras la activación por los andrógenos, media la transcripción de los genes diana que modulan el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales de la próstata. De forma similar a los otros receptores de esteroides, la AR no unida se localiza principalmente en el citoplasma y se asocia con un complejo de proteínas de choque térmico (HSP) mediante interacciones con el dominio de unión al ligando. Tras la unión del agonista, AR pasa por una serie de cambios conformacionales: las proteínas de choque térmico se disocian de AR, y la AR transformada experimenta dimerización, fosforilación y translocación al núcleo, que está mediado por la señal de localización nuclear. El receptor transferido se une al elemento de respuesta androgénica (ARE), que se caracteriza por la secuencia de consenso de seis nucleótidos de medio sitio 5'-TGTTCT-3' espaciada por tres nucleótidos aleatorios y se encuentra en el promotor o región potenciadora del gen AR diana. El reclutamiento de otros correceptores de la transcripción (incluidos los coactivadores y co-represores) y la maquinaria transcripcional aseguran aún más la transactivación de la expresión génica regulada por AR. Todos estos procesos son iniciados por los cambios conformacionales inducidos por el ligando en el dominio de unión al ligando.

[0109] La señalización de AR es crucial para el desarrollo y mantenimiento de órganos reproductores masculinos, incluida la próstata, ya que los genéticos que albergan pérdida de la función de las mutaciones de AR y los ratones

modificados por AR no desarrollan próstatas o cáncer de próstata. Esta dependencia de las células de próstata en la señalización de AR continúa incluso tras la transformación neoplásica. La depleción de andrógenos (que ahora usa agonistas de GnRH) sigue siendo la base del tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, la depleción de andrógenos suele ser eficaz durante un tiempo limitado y el cáncer de próstata evoluciona para recuperar la capacidad de crecimiento a pesar de los bajos niveles de andrógenos circulantes. Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) son una necesidad insatisfecha, ya que el docetaxel es el único agente que se ha demostrado que prolonga la supervivencia. Curiosamente, aunque una pequeña minoría de CRPC omite el requisito de señalización de AR, la gran mayoría de CRPC, aunque con frecuencia denominado "cáncer de próstata andrógeno-independiente" o "cáncer de próstata refractario a hormonas", conserva su dependencia de linaje en la señalización AR.

[0110] El cáncer de próstata es la segunda causa más común de muerte por cáncer en los hombres en los EE. UU., y aproximadamente uno de cada seis hombres estadounidenses será diagnosticado con la enfermedad durante su vida. El tratamiento destinado a erradicar el tumor no tiene éxito en el 30% de los casos, que desarrollan una enfermedad recurrente que generalmente se manifiesta primero como un aumento en el antígeno prostático específico (PSA) plasmático seguido de diseminación a sitios distantes. Dado que las células de cáncer de próstata dependen del receptor de andrógenos (AR) para su proliferación y supervivencia, estos hombres son tratados con agentes que bloquean la producción de testosterona (por ejemplo, agonistas de GnRH), solos o en combinación con antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida), que antagonizan el efecto de cualquier testosterona residual. El abordaje es efectivo, como se evidencia por una caída en el PSA y la regresión del tumor visible (si está presente); sin embargo, esto es seguido por el rebrote como un cáncer de próstata "resistente a la castración" (CRPC) al que la mayoría de los pacientes finalmente sucumbe. Estudios recientes sobre la base molecular de CRPC han demostrado que CRPC continúa dependiendo de la señalización AR y que un mecanismo clave de resistencia adquirida es un nivel elevado de proteína AR (*Nat. Med.*, 2004, 10, 33-39). Los agentes dirigidos a AR con actividad en cáncer de próstata resistente a la castración y resistente a la castración son muy prometedores en el tratamiento de esta enfermedad letal.

[0111] Los antiandrógenos son útiles para el tratamiento del cáncer de próstata durante sus etapas iniciales. Sin embargo, el cáncer de próstata a menudo avanza a un estado refractario a la hormona en el que la enfermedad se desarrolla en presencia de ablación androgénica continua o terapia antiandrogénica. También se han informado de casos de síndrome de abstinencia de antiandrógenos después de un tratamiento prolongado con antiandrógenos. El síndrome de abstinencia de antiandrógeno se observa clínicamente y se define en términos de la regresión tumoral o el alivio sintomático observado al cesar la terapia antiandrogénica. Las mutaciones de AR que dan como resultado la promiscuidad del receptor y la capacidad de estos antiandrógenos para exhibir actividad agonista podrían explicar al menos parcialmente este fenómeno. Por ejemplo, la hidroxiflutamida y la bicalutamida actúan como agonistas de AR en los mutantes T877A y W741L/W741C AR, respectivamente.

[0112] En el establecimiento de células de cáncer de próstata que se volvieron "resistentes a la castración" por sobreexpresión de RA, se ha demostrado que ciertos compuestos antiandrógenos, como bicalutamida, no tienen actividad antagonista, sino que tienen una actividad agonista moderada (*Science*, 8 de mayo de 2009; 324 (5928): 787-90). Esta actividad agonista ayuda a explicar una observación clínica, llamada síndrome de abstinencia antiandrogénica, en la que aproximadamente el 30% de los hombres que progresan con antagonistas AR experimentan una disminución del PSA sérico cuando se suspende el tratamiento (*J Clin Oncol*, 1993. 11 (8): p. 1566-72).

[0113] Dado el papel central de AR en el desarrollo y progresión del cáncer de próstata, los compuestos descritos en la presente son útiles en el tratamiento del cáncer de próstata, ya sea solo o en combinación con otros agentes agentes que pueden modular otras vías críticas en cáncer de próstata, incluyendo no limitado a aquellos que se dirigen a IGF1R, el eje PI3K/AKT/mTOR, HSP90 o desacetilasas de histona.

[0114] Las enfermedades o afecciones relacionadas con AR incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia de próstata benigna, hirsutismo, acné, adenomas y neoplasias de próstata, células tumorales benignas o malignas que contienen el receptor de andrógenos, hiperpilosidad, seborrea, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, alopecia androgénica, hipogonadismo, osteoporosis, supresión de espermatogénesis, libido, caquexia, anorexia, suplementos de andrógenos para niveles de testosterona disminuidos relacionados con la edad, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer uterino, sofocos y atrofia muscular y debilidad de la enfermedad de Kennedy, atrofia de la piel, pérdida ósea, anemia, una rteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, pérdida de energía, pérdida de bienestar, diabetes tipo 2 y acumulación de grasa abdominal.

[0115] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria inhiben la translocación nuclear de AR, la unión de ADN a elementos de respuesta androgénica y el reclutamiento de coactivadores. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento no muestran actividad agonista en células de cáncer de próstata que sobreexpresan AR.

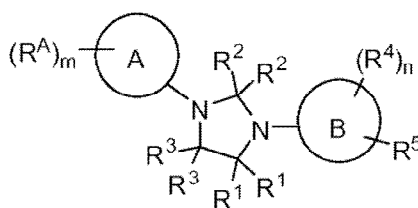
[0116] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se usan para tratar el cáncer de próstata en un mamífero, en donde el mamífero no tiene quimioterapia.

[0117] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se usan para tratar el cáncer de próstata en un mamífero, en el que el mamífero está siendo tratado por cáncer de próstata con al menos un agente anticancerígeno. En una realización, el cáncer de próstata es cáncer de próstata refractario a hormonas. En una realización, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a bicalutamida.

Compuestos

[0118] Compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X), que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son moduladores del receptor de andrógenos, tales como, por ejemplo, agonistas inversos de AR, antagonistas de AR, degradadores de AR, moduladores de tráfico de AR y/o inhibidores de unión de ADN de AR, y son útiles en el tratamiento de afecciones dependientes de receptores de andrógenos o mediadas por receptores de andrógenos o enfermedades de enfermedades o afecciones.

[0119] En un aspecto, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



Fórmula (I)

en donde,

el anillo A es heteroarilo monocíclico, heteroarilo bicíclico o naftilo;

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

cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

cada R² es H; o ambos R² se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-;

cada R³ es H; o ambos R³ se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-; con la condición de que cada R² no sea H si cada R³ es H;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

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

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁵ es alquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterofluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-;

L² es alquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido,

heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquileno C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido):

R¹¹ es H o alquilo C₁-C₄.

[0120] Para cualquiera y todas las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan de entre un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆. En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo. En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo. En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopentilo. En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclohexilo. En algunas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆, y fluoroalquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de H, -CH₃ y -CF₃. En algunas realizaciones, cada R¹ es -CH₃. En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo o cada R¹ es -CH₃.

[0121] En algunas realizaciones, ambos R^2 se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar $-C(=S)-$ o $-C(=O)-$; ambos R^3 se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar $-C(=O)-$. En algunas realizaciones, ambos R^2 se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar $-C(=S)-$; ambos R^3 se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar $-C(=O)-$.

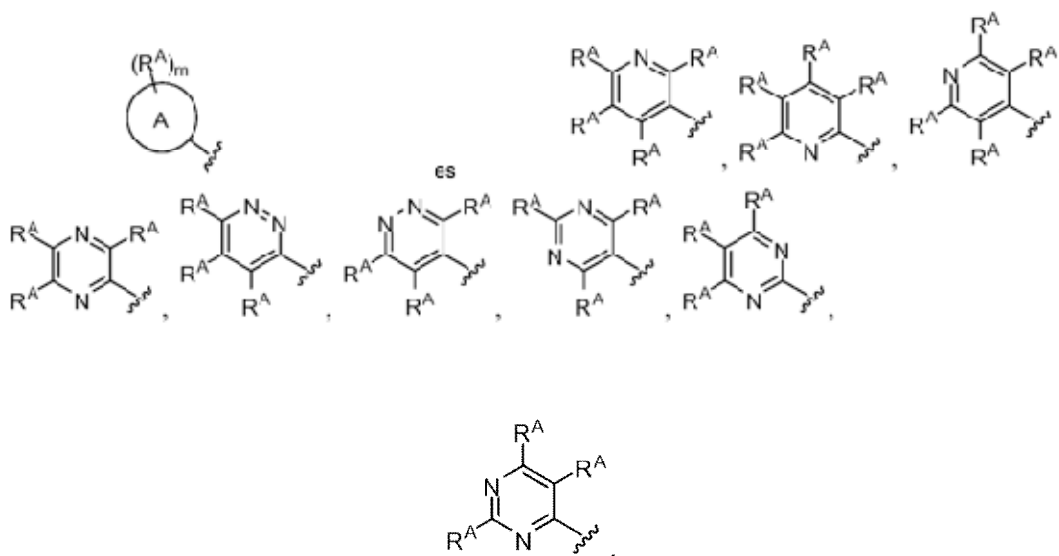
[01222] En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo monocíclico unido a C, heteroarilo bicíclico unido a C, o naftilo. En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo monocíclico unido a C. En algunas realizaciones, el anillo A es monocíclico unido a C de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros unido a C. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo que contiene *N*.

[0123] En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido; ambos R² se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)-; ambos R³ se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=O)-; el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene N, o heteroarilo bicíclico que contiene N; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

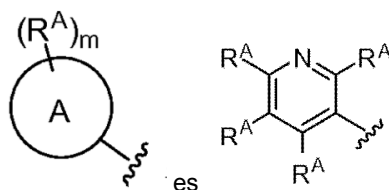
[0124] En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene *N* seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

[0125] En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo.

[0126] En algunas realizaciones,



En algunas realizaciones,



[0127] En algunas realizaciones, el anillo A está monosustituido con R^A . En algunas realizaciones, el anillo A está disustituido con R^A . En algunas realizaciones, el anillo A está trisustituido con R^A . En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con -CN y al menos un R^A adicional. En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con -CN y cero, uno o dos R^A adicionales. En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con -CN y uno o dos R^A adicionales. En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con -CN y un R^A adicional.

[0128] En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0129] En algunas realizaciones, ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; anillo A es heteroarilo bicíclico que contiene N seleccionado de quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoturanilo, benzotienilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, purinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pteridinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, azaindolilo, pirazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, triazolopiridazinilo, tiazolopiridinilo, piridotienilo, pirimidotienilo y pirrolpirimidinilo; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0130] En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo bicíclico que contiene N seleccionado de quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, triazolopiridazinilo y pirrolpirimidinilo.

[0131] En algunas realizaciones, el anillo A es [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo.

[0132] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R^5 es alquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterofluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-; L² es

alquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

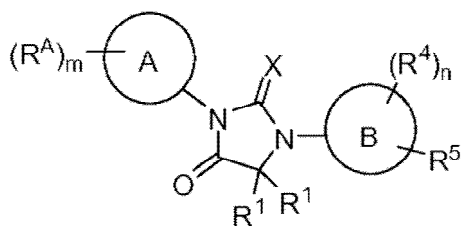
[0133] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₄ sustituido o no sustituido, y alcoxi C₁-C₄ sustituido o no sustituido; R⁵ es alquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterofluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L² es alquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

[0134] En algunas realizaciones, L² es alquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R⁶ es -CN, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

[0135] En algunas realizaciones, R⁶ es cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

[0136] En algunas realizaciones, L² es alquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R⁶ es -CN, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, o -C(=O)N(R⁹)₂; cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, -alquileo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileo C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido; R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, -alquileo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o -alquileo C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido).

[0137] En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



Fórmula (Ia)

en donde,

el anillo A es heteroarilo monocíclico, heteroarilo bicíclico, o naftilo;

m es 1, 2, 3 o 4;

cada R^A es independientemente H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido;

o cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y fluoroalquilo C₁-C₆;

X es S o O;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

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

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heteroalquilo C₁-C₆;
 R⁵ es -L¹-L²-R⁶ o -L¹-R⁷;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-;

L² es alquilenos C₁-C₆, fluoroalquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos C₁-C₆;

R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;

R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -alquilenos C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido), -alquilenos C₁-C₄-(fenilo sustituido o no sustituido), y -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido); o dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo monocíclico heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -alquilenos C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido), -alquilenos C₁-C₄-(fenilo sustituido o no sustituido), o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

R¹¹ es H o alquilo C₁-C₄.

[0138] En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; X es S; el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene N; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆; el anillo B es fenilo o heteroarilo monocíclico.

[0139] En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; el anillo A es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo.

[0140] En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆.

[0141] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄. En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, F, Cl, -CN, -OH, -C(=O)NH₂, -CH₃, -CH₂H₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, -CH₂CH₃.

[0142] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo; R⁵ es -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquilenos C₁-C₆, fluoroalquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos C₁-C₆; R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

[0143] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo; cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄; R⁵ es -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L² es alquilenos C₁-C₆, fluoroalquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos C₁-C₆; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido.

[0144] En algunas realizaciones, L^2 es alquileo C_1-C_6 ; R^6 es $-CN$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)N(R^9)_2$, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

5 **[0145]** En algunas realizaciones, R^6 es cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

10 **[0146]** En algunas realizaciones, si R^6 está sustituido, entonces R^6 está sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH$ (alquilo C_1-C_4), $-S(=O)_2N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , o $-S(=O)_2$ alquilo C_1-C_4 . En algunas realizaciones, si R^6 está sustituido, entonces R^6 está sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_4 .

15 **[0147]** En algunas realizaciones, L^2 es alquileo C_1-C_6 ; R^6 es un heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, L^1 está ausente, $-O-$, o $-C(=O)NH-$; L^2 es alquileo C_1-C_6 ; R^6 es un heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, L^1 es $-C(=O)NH-$. En algunas realizaciones, R^6 es un heterocicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido que contiene N .

20 **[0148]** En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo; cada R^4 se selecciona independientemente de H , halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , y alcoxi C_1-C_4 ; R^5 es $-L^1$ $-R^7$; L^1 está ausente, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-NHC(=O)O-$, $-NHC(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-OC(=O)NH-$, $-NHS(=O)_2-$ o $-S(=O)_2NH-$; R^7 es heterocicloalquilo monocíclico C_2-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

25 **[0149]** En algunas realizaciones, L^2 es alquileo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, L^2 es alquileo C_1-C_4 . En algunas realizaciones, L^2 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$. En algunas realizaciones, L^2 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

30 **[0150]** En algunas realizaciones, cada R^4 se selecciona independientemente de H , halógeno, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , y alcoxi C_1-C_4 .

35 **[0151]** En algunas realizaciones, R^5 es $-L^1$ $-R^7$.

40 **[0152]** En algunas realizaciones, L^1 está ausente, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, o $-S(=O)_2NH-$. En algunas realizaciones, L^1 está ausente. En algunas realizaciones, L^1 es $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, o $-S(=O)_2NH-$. En algunas realizaciones, L^1 está ausente. En algunas realizaciones, L^1 es $-O-$. En algunas realizaciones, L^1 está ausente. En algunas realizaciones, L^1 es $-C(=O)NH-$.

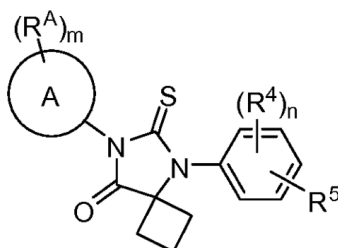
45 **[0153]** En algunas realizaciones, R^5 es $-L^1$ $-R^7$; L^1 es $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, o $-S(=O)_2NH-$; R^7 es heterocicloalquilo monocíclico C_2-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

50 **[0154]** En algunas realizaciones, si R^7 está sustituido, entonces R^7 está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH$ (alquilo C_1-C_4), $-S(=O)_2N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , $-SC_1-C_4$ alquilo, o $-S(=O)_2$ alquilo C_1-C_4 . En algunas realizaciones, si R^7 está sustituido, entonces R^7 está sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , y fluoroalcoxi C_1-C_4 .

55 **[0155]** En algunas realizaciones, R^5 es $-L^1$ $-R^7$; L^1 está ausente, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, o $-S(=O)_2NH-$; R^7 es heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

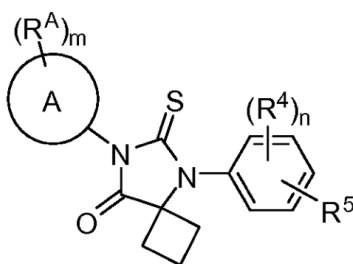
60 **[0156]** En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) tiene la estructura de Fórmula (II):

65

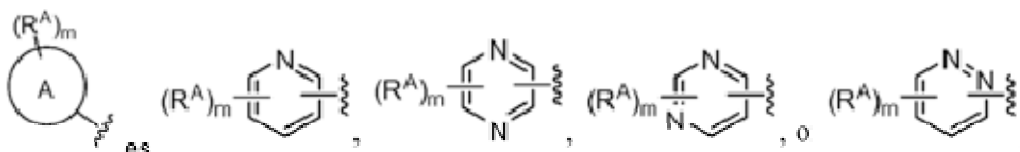


Formula (II).

[0157] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia) tiene la estructura de Fórmula (II):



en donde,



m es 2;

un R^A es -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, o-C(=O)N(R⁹)₂, y el otro R^A es H, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

n es 0 o 1;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆;

R^5 es -L¹-L²-R⁶ o -L¹-R⁷;

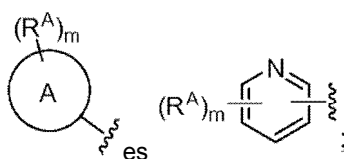
L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-;

L² es alquilenos C₁-C₆, fluoroalquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos C₁-C₆;

R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido;

R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

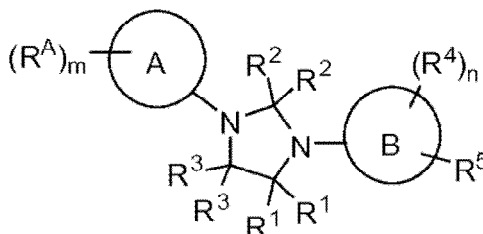
[0158] En algunas realizaciones,



un R^A es -CN y el otro R^A es H, halógeno, -OH, C₁-C₄ alquilo, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, o alcoxi C₁-C₄; cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, o alcoxi C₁-C₄;

C₄, y alcoxi C₁-C₄; R⁵ es -L¹-L²-R⁶ o -L¹-R⁷; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L² es alquileo C₁-C₆, fluoroalquileo C₁-C₆ o heteroalquileo C₁-C₆; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido; R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0159] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



Formula (I)

en donde

el anillo A es heteroarilo bicíclico o naftilo;
m es 0, 1, 2 o 3;

cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

cada R² es H; o ambos R² se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-;

cada R³ es H; o ambos R³ se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-; con la condición de que cada R² no sea H si cada R³ es H;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico; n es 0, 1 o 2;

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁵ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo

sustituido o no sustituido, -alquileo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileo C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, alquileo C₁-C₄ (arilo sustituido o no sustituido) o alquileo C₁-C₄ (heteroarilo sustituido o no sustituido);

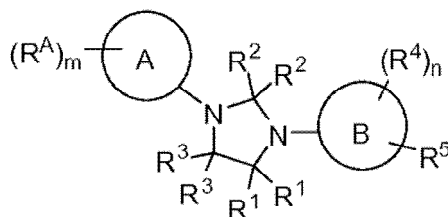
R¹¹ es H o alquilo C₁-C₄.

[0160] En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, purinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pteridinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, azaindolilo, pirazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, triazolopiridinilo, piridotienilo, pirimidotienilo, pirrolopirimidinilo y naftilo.

[0161] En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, triazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y naftilo.

[0162] En algunas realizaciones, el anillo A es [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo.

[0163] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



Fórmula (I)

en donde,

el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

m es 0, 1, 2 o 3;

cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

cada R² es H; o ambos R² se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-;

cada R³ es H; o ambos R³ se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)- o -C(=O)-;

con la condición de que cada R² no sea H si cada R³ es H;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

n es 0, 1 o 2;

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁵ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-

C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileo C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

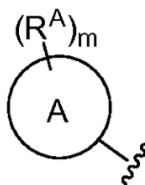
dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, alquileo C₁-C₄ (arilo sustituido o no sustituido) o alquileo C₁-C₄ (heteroarilo sustituido o no sustituido);

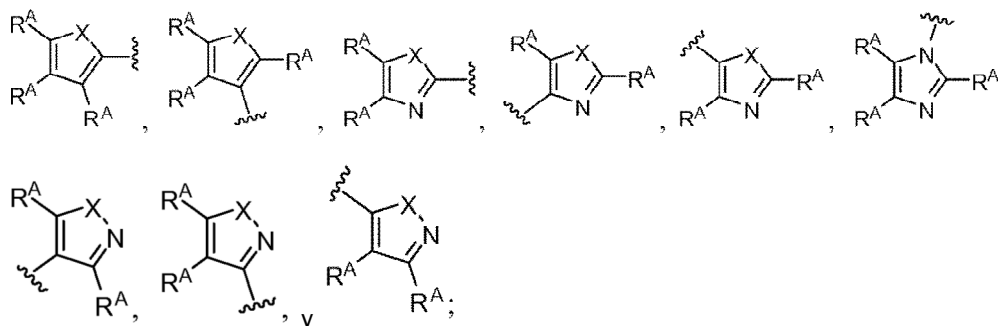
R¹¹ es H o alquilo C₁-C₄.

[0164] En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

[0165] En algunas realizaciones,



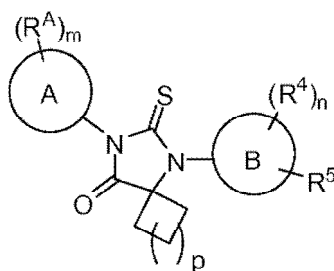
se selecciona de:



en donde X es O, S, o NR^A. En algunas realizaciones, X es O. En algunas realizaciones, X es S. En algunas realizaciones, X es NR^A.

[0166] En algunas realizaciones, ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₀; ambos R² se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=S)-; ambos R³ se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar -C(=O)-.

[0167] En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente memoria tiene la estructura de Fórmula (III):



Fórmula (III)

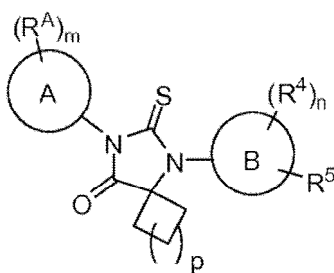
en donde,
p es 0, 1, 2 o 3.

[0168] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0169] En algunas realizaciones, cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R^5 es alquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalcoxi C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

[0170] En algunas realizaciones, cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R^5 es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L² es alquileno C₁-C₆, fluoroalquileno C₁-C₆ o heteroalquileno C₁-C₆; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

[0171] En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente memoria tiene la estructura de Fórmula (III):



Fórmula (III)

en donde

el anillo A es heteroarilo monocíclico, heteroarilo bicíclico o naftilo;

m es 1 o 2;

cada R^A es independientemente H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

n es 0, 1 o 2;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heteroalquilo C₁-C₆;

R^5 es cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, L^1 - L^2 - R^6 o - L^1 - R^7 ;

L^1 está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂-, o -S(=O)₂NH-;

L^2 es alquileno C₁-C₆, fluoroalquileno C₁-C₆ o heteroalquileno C₁-C₆;

R^6 es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;

R^7 es cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo monocíclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, un cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileno C₁-C₄- (cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos grupos R^9 unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

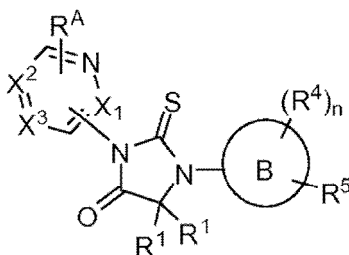
R^{10} es alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, alquileno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), alquileno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), alquileno C₁-C₄ (arilo sustituido o no sustituido) o alquileno C₁-C₄ (heteroarilo sustituido o no sustituido);

R^{11} es H o alquilo C₁-C₄;

p es 0, 1, 2 o 3.

[0172] En algunas realizaciones, R^5 es cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido de 5 miembros o 6 miembros, - L^1 - L^2 - R^6 o - L^1 - R^7 ; L^1 está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L^2 es alquileno C₁-C₆; R^6 es cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido de 5 miembros o de 6 miembros, o fenilo sustituido o no sustituido; R^7 es cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo monocíclico C₂-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo monocíclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido de 5 miembros o de 6 miembros.

[0173] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



Fórmula (IV)

en donde,

cada R^1 se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

o ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están que unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido;

X^1 es CR^A o N;

X^2 es CR^A o N;

X^3 es CR^A o N; siempre que al menos dos de X^1 , X^2 , y X^3 es CR^A ; cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

n es 0, 1 o 2;

R^4 es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

R^5 es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂- o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileno C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquileno C_1-C_6 sustituido o no sustituido o heteroalquileno C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido;

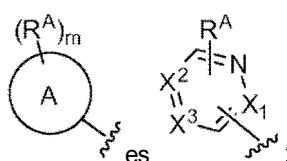
cada R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileno C_1-C_4 -(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquileno C_1-C_4 -(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquileno C_1-C_4 -(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileno C_1-C_4 -(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos grupos R^9 unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquileno C_1-C_4 -(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), alquileno C_1-C_4 -(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquileno C_1-C_4 -(arilo sustituido o no sustituido), o -alquileno C_1-C_4 -(heteroarilo sustituido o no sustituido);

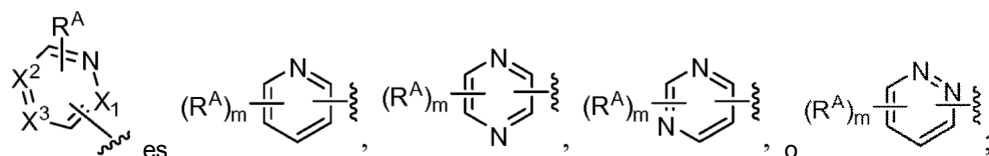
R¹¹ es H o alquileno C_1-C_4 .

[0174] En algunas realizaciones,



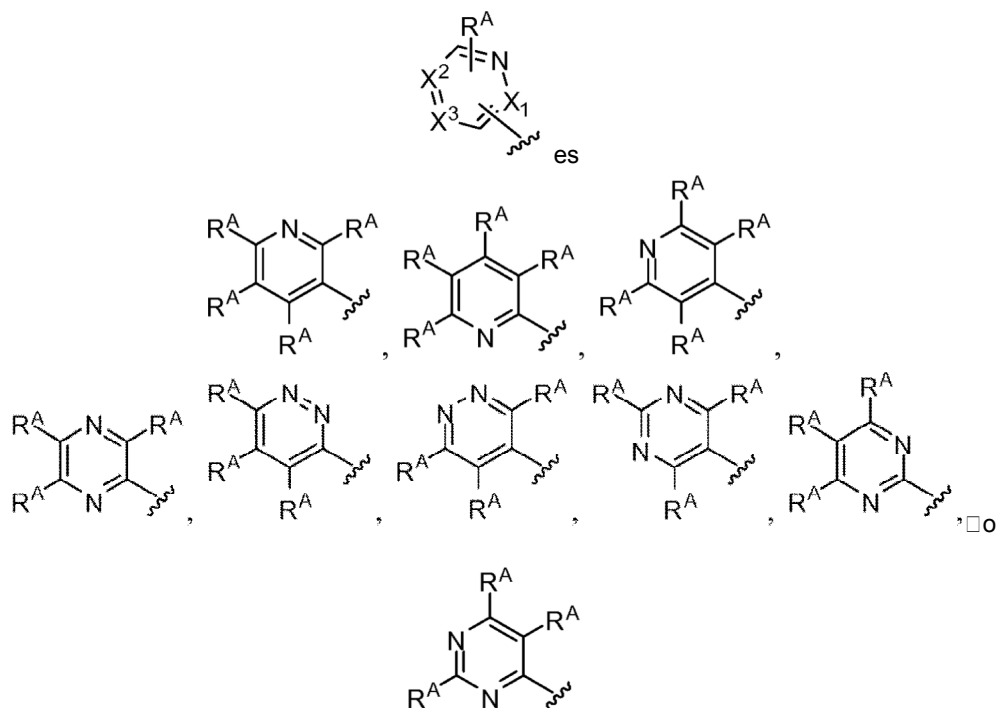
donde X^1 es CR^A o N; X^2 es CR^A o N; X^3 es CR^A o N; siempre que al menos dos de X^1 , X^2 , y X^3 es CR^A .

[0175] En algunas realizaciones,

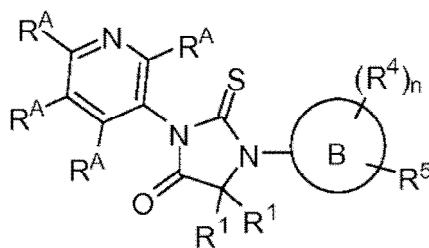


m es 0, 1, 2, 3 o 4.

[0176] En algunas realizaciones,



[0177] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IV) tiene la estructura de Fórmula (V): □



Fórmula (V).

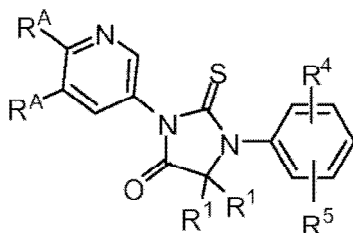
[0178] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo; R^4 es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R^5 es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, alquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquileno C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquileno C_1-C_6 sustituido o no sustituido o heteroalquileno C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C_1-C_{10} sustituido o no

sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido.

[0179] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

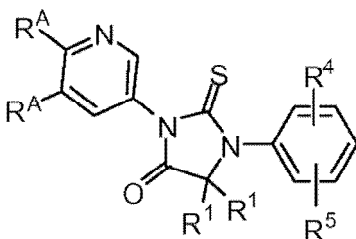
[0180] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (IV) o (V) tiene la estructura de Fórmula (VI):

□



Fórmula (VI).

[0181] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (IV) o (V) tiene la estructura de Fórmula (VI):



Fórmula (VI)

en donde,

un R^A es -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, o -C(=O)N(R⁹)₂; y el otro R^A es H, halógeno, -OH, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 ;

ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_6 ;

o cada R^1 es independientemente alquilo C_1-C_4 ;

R^4 es H, halógeno, -OH, alquilo C_1-C_4 , alquilo, fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 .

[0182] En algunas realizaciones, R^5 es -L¹-L²-R⁶ o -L¹-R⁷; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L² es alquileno C_1-C_6 , fluoroalquileno C_1-C_6 o heteroalquileno C_1-C_6 ; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico C_2-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido; R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C_2-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

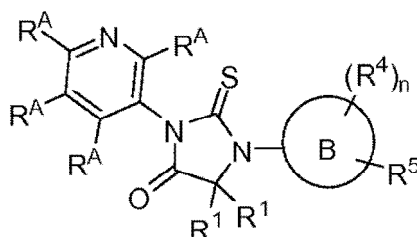
[0183] En algunas realizaciones, un R^A es -CN; y el otro R^A es H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃ o -OCH₂CH₃. En algunas realizaciones, un R^A es -CN; y el otro R^A es -CH₃, o -CF₃.

[0184] En algunas realizaciones, ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo; o cada R^1 es -CH₃.

[0185] En algunas realizaciones, R^5 es -L¹-L²-R⁶ o -L¹-R⁷; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L² es alquileno C_1-C_6 ; R⁶ es cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico C_2-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido; R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C_2-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es -L¹-L²-R⁶; L¹ es -C(=O)NH-; L² es C_1-C_4 alquileno; heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido de 5 miembros o 6 miembros que contiene N. En algunas realizaciones, R^5 es -L¹-R⁷; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; R⁷ es heterocicloalquilo monocíclico C_2-C_6 de 5 miembros o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido de 5 miembros o 6 miembros.

[0186] En algunas realizaciones, un R^A es -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido; y el otro R^A es H, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R^4 es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R^5 es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, alquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, o -C(=O)NH-; L² es alquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R^6 es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

[0187] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



Fórmula (VII)

en donde,

cada R^1 se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

el anillo B es heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo bicíclico o naftilo;

n es 0, 1 o 2;

R^4 es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R^5 es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂- o -S(=O)₂NH-;

L² es alquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R^6 es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido;

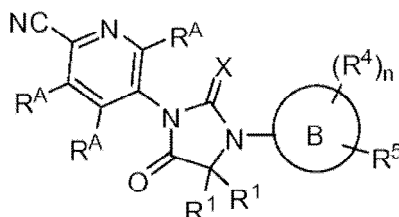
cada R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilenos C₁-C₄-(cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido

o no sustituido), -C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileo C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileo C₁-C₄-(cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o -alquileo C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

R¹¹ es H o alquileo C₁-C₄.

[0188] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (VIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



Formula (VIII)

en donde,

cada R¹ se selecciona independientemente de H, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido;

X es O o S;

cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

n es 0, 1 o 2;

R⁴ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁵ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂- o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileo C₁-C₄-(cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido),

sustituido o no sustituido), y -alquileo C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o dos grupos R⁹ unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido;

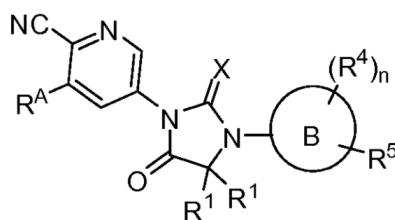
R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileo C₁-C₄-(cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquileo C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o -alquileo C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

R¹¹ es H o alquileo C₁-C₄.

[0189] En algunas realizaciones, X es S; el anillo B es fenilo; R⁴ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆; R⁵ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o heteroalquileo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido.

[0190] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆.

[0191] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (VIIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



Fórmula (VIIIa)

en donde,

ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido;

o

cada R¹ es independientemente H, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₆;

X es O o S;

R¹ es alquilo C₁-C₆;

el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

n es 0, 1 o 2;

R⁴ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

R⁵ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)R¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, alquilo C₁-C₁₀, fluoroalquilo C₁-C₁₀, fluoroalcoxi C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶;

L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)O-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHS(=O)₂- o -S(=O)₂NH-;

L² es alquileo C₁-C₆, fluoroalquileo C₁-C₆ o heteroalquileo C₁-C₆;

R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)N(R⁹)₂, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, -NR¹¹C(=O)OR¹⁰, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido,

sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido;

cada R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , un cicloalquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquileno C_1-C_4 -(cicloalquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquileno C_1-C_4 -(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquileno C_1-C_4 -(arilo sustituido o no sustituido), y -alquileno C_1-C_4 -(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos grupos R^9 unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido;

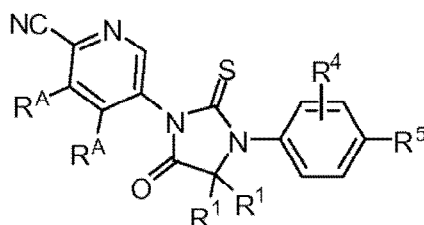
R^{10} es alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , un cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, alquileno C_1-C_4 -(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), alquileno C_1-C_4 -(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), alquileno C_1-C_4 (arilo sustituido o no sustituido) o -alquileno C_1-C_4 -(heteroarilo sustituido o no sustituido);

R^{11} es H o alquileno C_1-C_4 .

[0192] En algunas realizaciones, X es S; el anillo B es fenilo; R^4 es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 ; R^5 es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -N(R⁹)₂, -C(=O)N(R⁹)₂, alquilo C_1-C_{10} , fluoroalquilo C_1-C_{10} , fluoroalcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -L¹-L²-R⁶; L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(=O)₂NH-; L² es alquileno C_1-C_6 , fluoroalquileno C_1-C_6 o heteroalquileno C_1-C_6 ; R⁶ es -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido.

[0193] En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1-C_6 ; ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_6 ; o cada R¹ es independientemente alquilo C_1-C_4 .

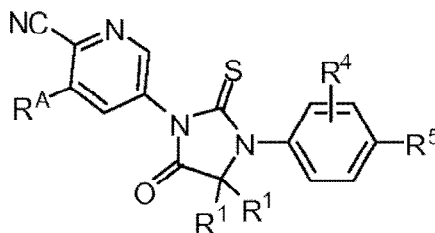
[0194] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (VIII) tiene la estructura de Fórmula (IX):



Fórmula (IX).

[0195] En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, alquilo C_1-C_6 , y alcoxi C_1-C_6 .

[0196] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (VIIIa) tiene la estructura de Fórmula (IXa): □



Fórmula (IXa).

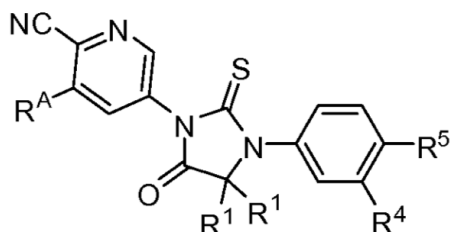
[0197] En algunas realizaciones, cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , un cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, y un heteroarilo monocíclico

sustituido o no sustituido; o dos grupos R^9 unidos al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido; R^{10} es alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , un cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[0198] En algunas realizaciones, R^5 es halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(=O)NH(R^9)$, alquilo C_1-C_{10} , fluoroalquilo C_1-C_{10} , fluoroalcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o $-L^1-L^2-R^6$; L^1 está ausente, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, o $-S(=O)_2NH-$; L^2 es C_1-C_4 alquileo; R^6 es $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

[0199] En algunas realizaciones, R^A es $-CH_3$; ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o cada R^1 es $-CH_3$; R^5 es halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(=O)NH(R^9)$, alquilo C_1-C_{10} , fluoroalquilo C_1-C_{10} , fluoroalcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o $-L^1-L^2-R^6$; L^1 está ausente, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, o $-S(=O)_2NH-$; L^2 es C_1-C_4 alquileo; R^6 es heterocicloalquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

[0200] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (VIII) o Fórmula (VIIIa) tiene la siguiente estructura: □

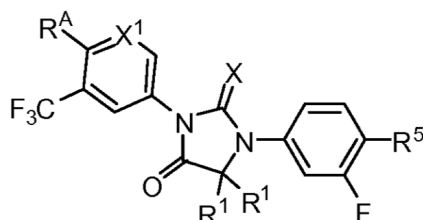


[0201] En algunas realizaciones, R^A es H, halógeno, $-OH$, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^A es $-CH_3$.

[0202] En algunas realizaciones, R^4 es H, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o heteroalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^4 es halógeno. En algunas realizaciones, R^4 es F.

[0203] En algunas realizaciones, R^5 es halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 . En algunas realizaciones, R^5 es $-CO_2R^9$ o $-C(=O)N(R^9)_2$. En algunas realizaciones, R^5 es $-CO_2H$, $-C(=O)NH_2$ o $-C(=O)NH(CH_3)$.

[0204] En algunas realizaciones, descritas en este documento es un compuesto de Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



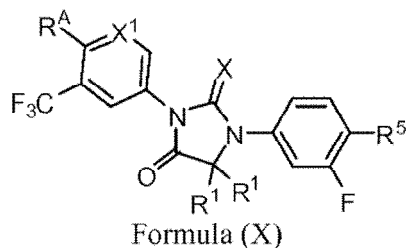
Fórmula (X)

en donde,

cada R^1 se selecciona independientemente de H y $-CH_3$;
o ambos R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo;
 X es O o S;

X¹ es CH o N;
R^A es -CN o -C(=O)NH₂;
R⁵ es -CO₂H, o -C(=O)NH₂.

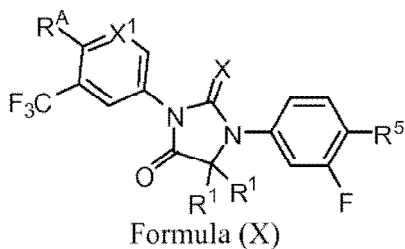
5 **[0205]** En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, metabolito o fármaco del mismo:



en donde,

cada R¹ se selecciona independientemente de H y -CH₃;
o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo;
X es O;
X¹ es CH o N;
R^A es -CN o -C(=O)NH₂;
R⁵ es -CO₂H, -C(=O)NH₂ o -C(=O)NH(CH₃).

[0206] En algunas realizaciones, se describe en la presente un compuesto de Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, *N*-óxido, o metabolito del mismo:



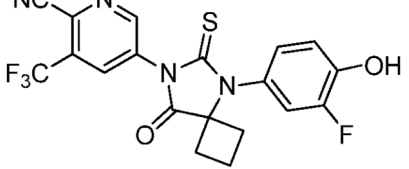
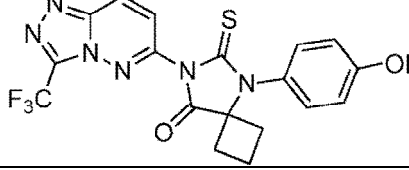
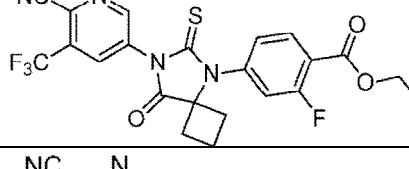
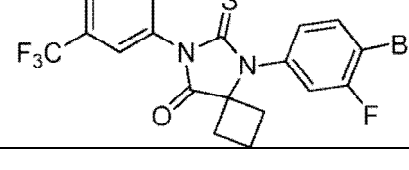
en donde,

cada R¹ se selecciona independientemente de H y -CH₃;
o ambos R¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo;
X es O o S;
X¹ es CH o N;
R^A es -C(=O)NH₂;
R⁵ es -CO₂H, -C(=O)NH₂ o -C(=O)NH(CH₃).

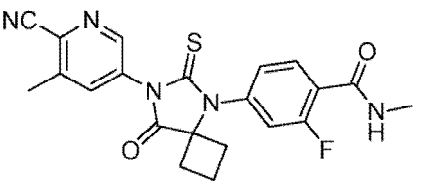
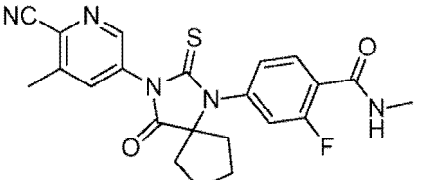
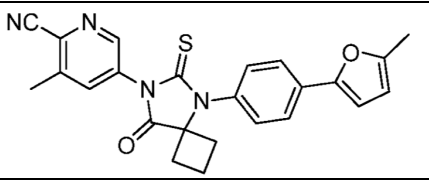
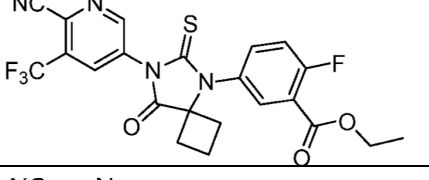
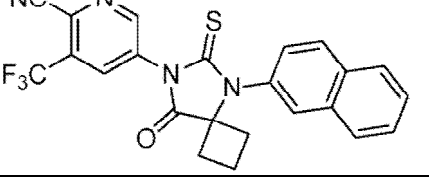
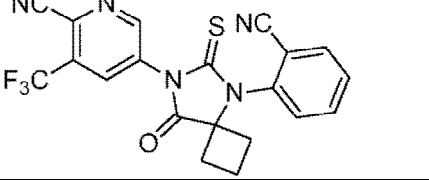
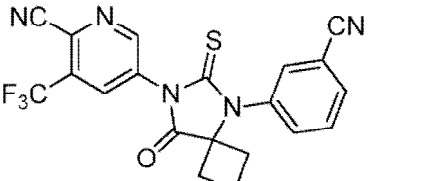
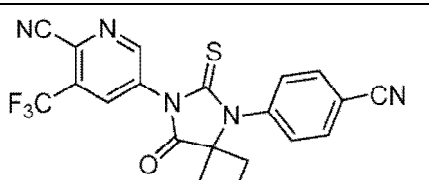
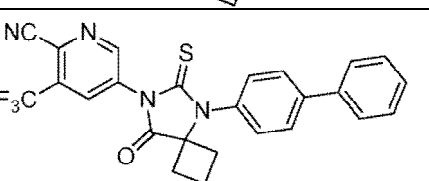
[0207] A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en el campo puede elegir grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

[0208] En un aspecto, los compuestos descritos en este documento incluyen compuestos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o *N*-óxido de los mismos:

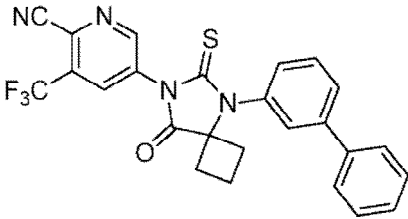
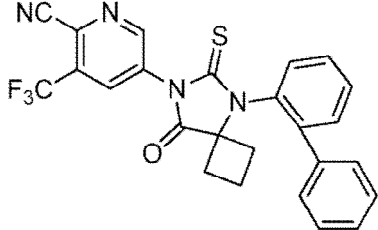
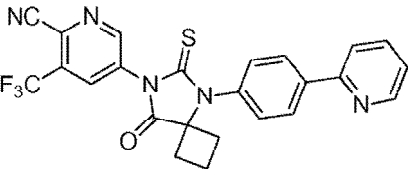
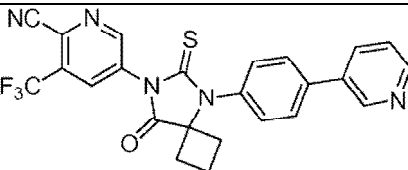
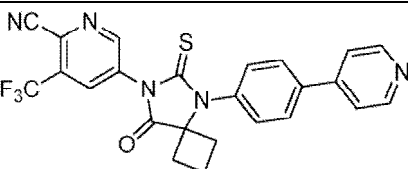
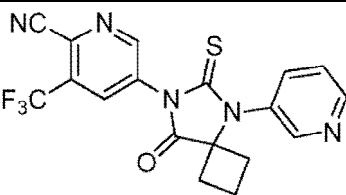
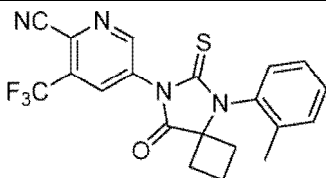
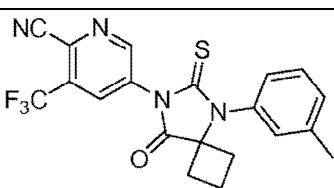
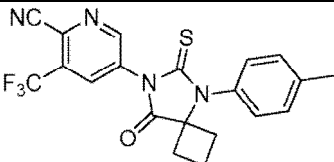
Tabla 1.

Comp.	Nombre	Estructura	LCMS * [M+1] ⁺
1	5-(5-(3-Fluoro-4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		
2	5-(4-Hidroxifenilo)-6-tioxo-7-(3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridina-6-ilo)-5,7-diazaespiro[3.4]octan-8-ona		435,4
3	4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoato de etilo		
4	5-(5-(4-Bromo-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo) picolinonitrilo		500,3

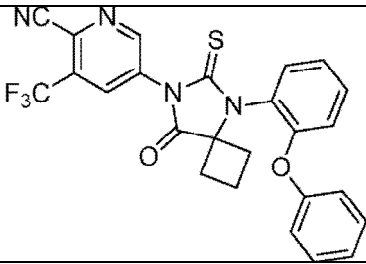
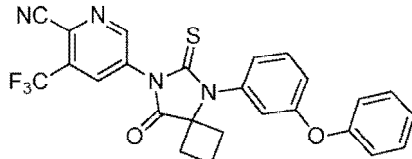
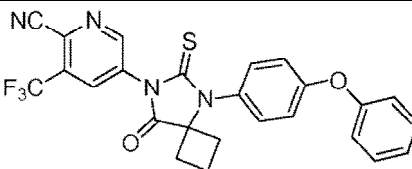
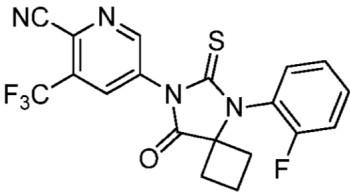
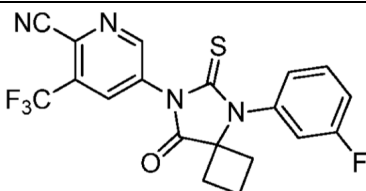
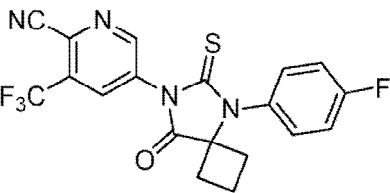
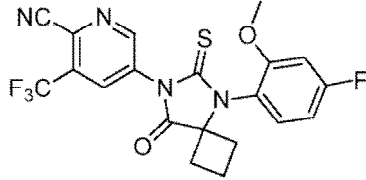
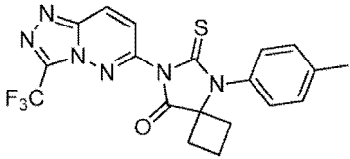
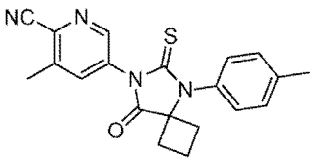
(continuación)

5	5	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		424,0
10	6	4-(3-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-2-tioxo-1,3-diazaespiro[4.4]nonan-1-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		438,1
15	7	3-Metilo-5-(5-(4-(5-metilfuran-2-ilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		429,1
20	8	5-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoato de etilo		493,4
25	9	5-(5-(naftaleno-2-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		453,0
30	10	5-(5-(2-Cianofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		428,0
35	11	5-(5-(3-Cianofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		428,4
40	12	5-(5-(4-Cianofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		428,4
45	13	5-(5-([1,1'-Bifenilo]-4-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		479,5

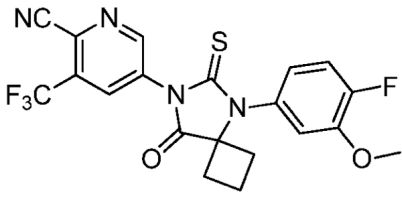
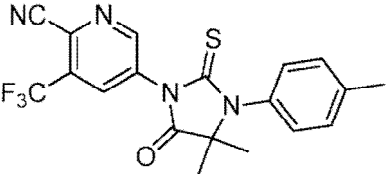
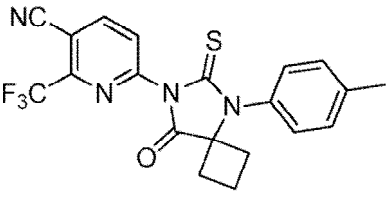
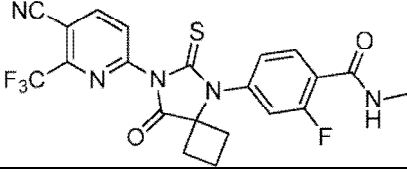
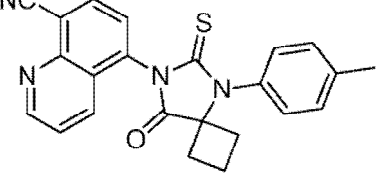
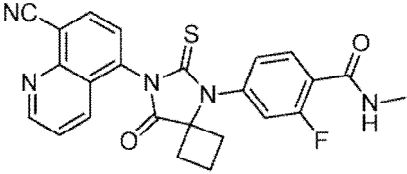
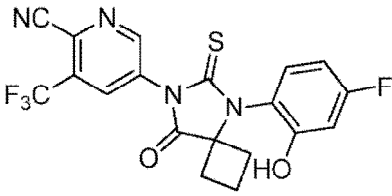
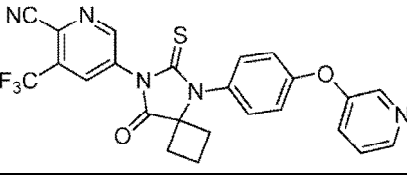
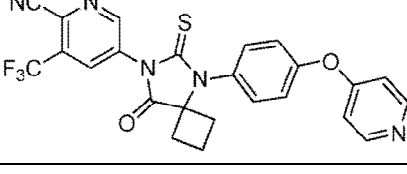
(continuación)

5	14	5-(5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		479,0
10	15	5-(5-([1,1'-Bifenilo]-2-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		479,0
15	16	5-(8-Oxo-5-(4-(piridina-2-ilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		480,1
20	17	5-(8-Oxo-5-(4-(piridina-3-ilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		480,1
25	18	5-(8-Oxo-5-(4-(piridina-4-ilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		480,1
30	19	5-(8-Oxo-5-(piridina-3-ilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		404,4
35	20	5-(8-Oxo-6-tioxo-5-(o-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		417,5
40	21	5-(8-Oxo-6-tioxo-5-(m-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		417,5
45	22	5-(8-Oxo-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		417,5

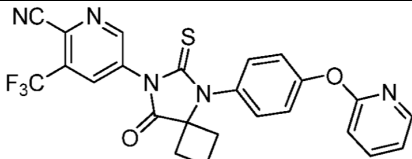
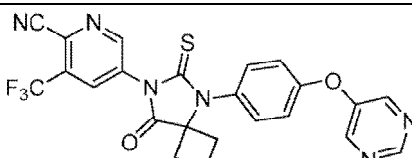
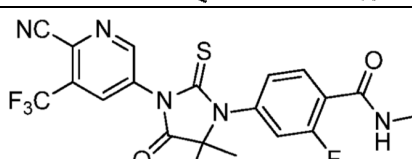
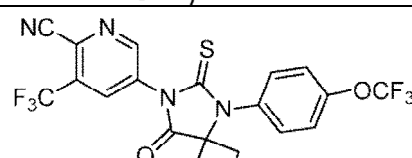
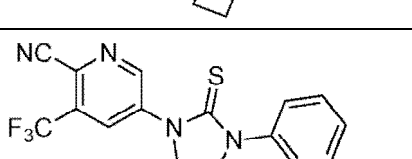
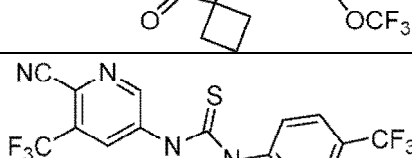
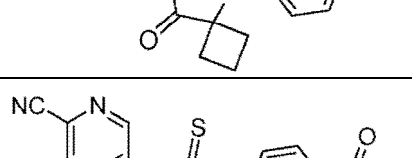
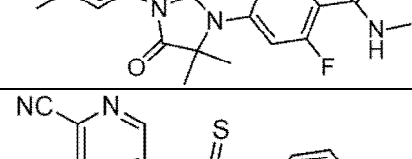
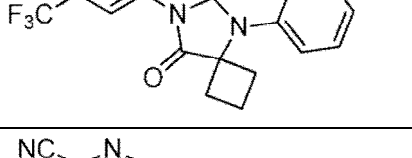
(continuación)

5	23a	5-(8-Oxo-5-(2-fenoxifenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		495,5
10				
15	24	5-(8-Oxo-5-(3-fenoxifenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		495,5
20	25	5-(8-Oxo-5-(4-fenoxifenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		495,5
25	26	5-(5-(2-Fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		421,5
30				
35	27	5-(5-(3-Fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		421,5
40	28	5-(5-(4-Fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		421,5
45				
50	29	5-(5-(4-Fluoro-2-metoxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		451,5
55	30	6-Tioxo-5-(p-tolilo)-7-(3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-6-ilo)-5,7-diazaespiro[3.4]octan-8-ona		433,5
60	31	3-Metilo-5-(8-oxo-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		363,5
65				

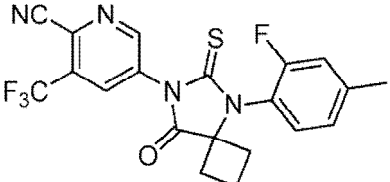
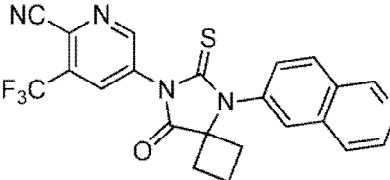
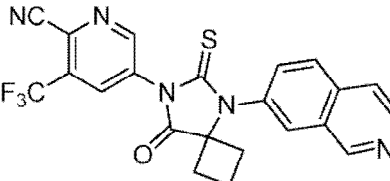
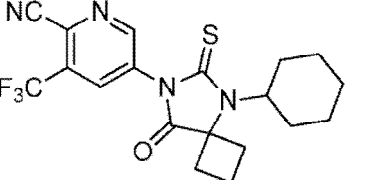
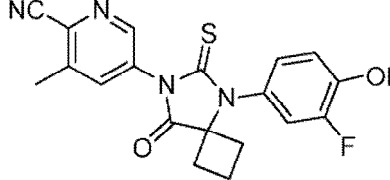
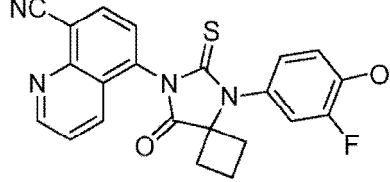
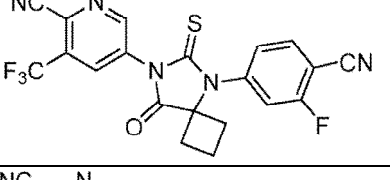
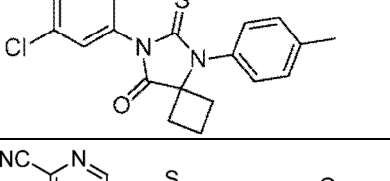
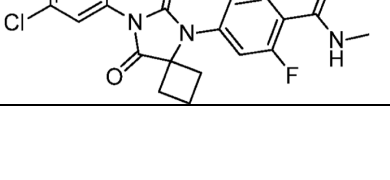
(continuación)

5	32	5-(5-(4-Fluoro-3-metoxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		451,0
10	33	5-(4,4-Dimetilo-5-oxo-2-tioxo-3-(p-tolilo)imidazolidina-1-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		405,5
15	34	6-(8-Oxo-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-2-(trifluorometilo) nicotinonitrilo		417,5
20	35	4-(7-(5-Ciano-6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		478,5
25	36	5-(8-Oxo-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)quinolina-8-carbonitrilo		399,6
30	37	4-(7-(8-Cianoquinolina-5-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		460,6
35	38	5-(5-(4-Fluoro-2-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		437,5
40	39	5-(8-Oxo-5-(4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		496,1
45	40	5-(8-Oxo-5-(4-(piridina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		496,4
50				
55				
60				
65				

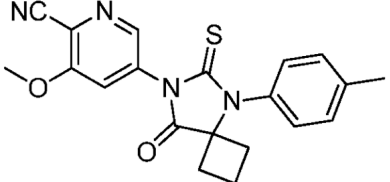
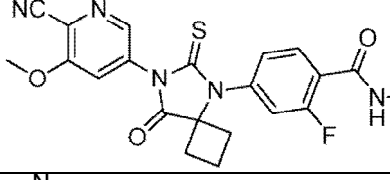
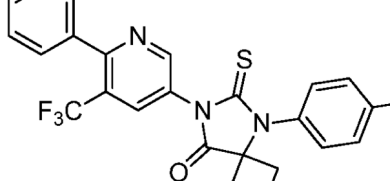
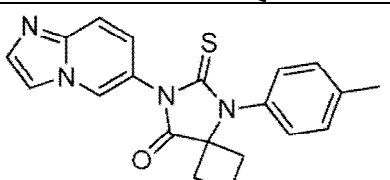
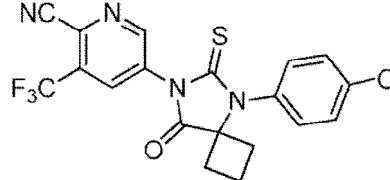
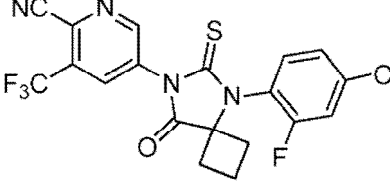
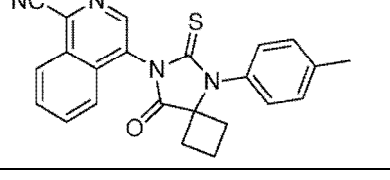
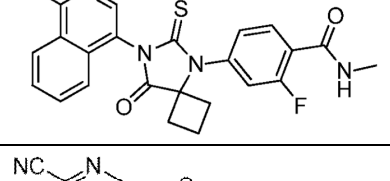
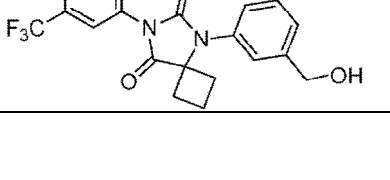
(continuación)

5	41	5-(8-Oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		496,6
10	42	5-(8-Oxo-5-(4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		496,9
15	43	4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-5,5-Dimetilo-4-oxo-2-tioxoimidazolidina-1-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		466,5
20	44	5-(8-Oxo-6-tioxo-5-(4-(trifluorometoxi)fenilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		487,5
25	45	5-(8-Oxo-6-tioxo-5-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		487,5
30	46	5-(8-Oxo-6-tioxo-5-(4-(trifluorometilo)fenilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		471,5
35	47	4-(3-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-5,5-Dimetilo-4-oxo-2-tioxoimidazolidina-1-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		412,5
40	48	5-(8-Oxo-5-fenilo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		403,5
45	49	5-(5-(3-Fluoro-4-metilfenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		435,5

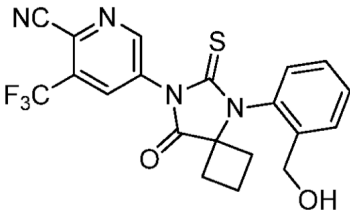
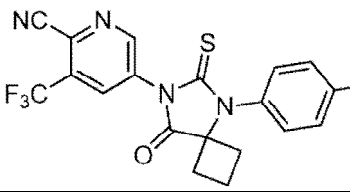
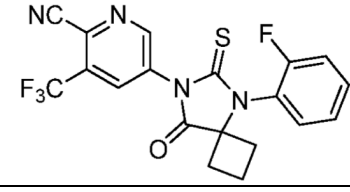
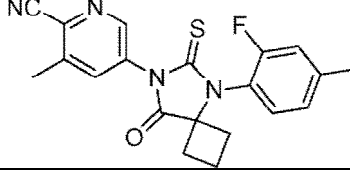
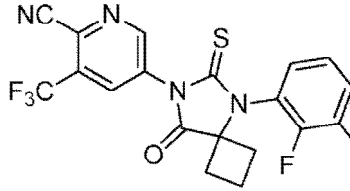
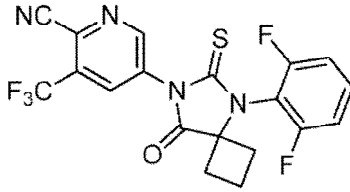
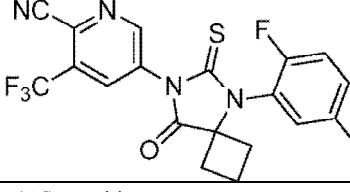
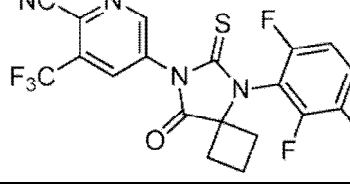
(continuación)

50	5-(5-(2-Fluoro-4-methylfenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		435,5
51	5-(5-(Isoquinolina-6-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		454,6
52	5-(5-(isoquinolina-7-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		454,6
53	5-(5-Ciclohexilo-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		409,6
54	5-(5-(3-Fluoro-4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		383,0
55	5-(5-(3-Fluoro-4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)quinolina-8-carbonitrilo		419,0
56	5-(5-(4-Ciano-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		446,6
57	3-cloro-5-(8-oxo-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		383,0
58	4-(7-(5-Cloro-6-cianopiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		444,0

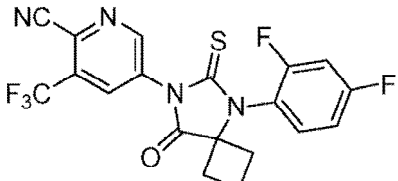
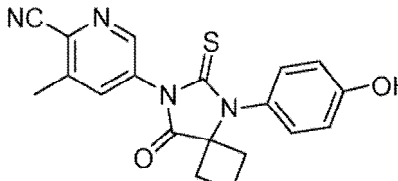
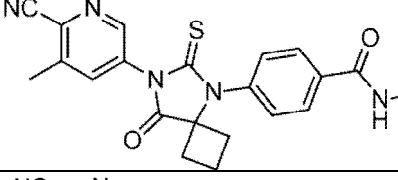
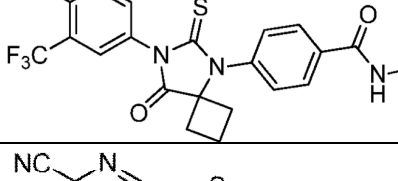
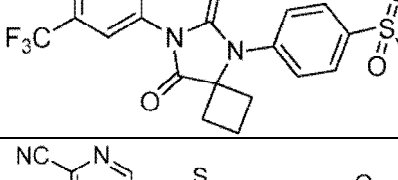
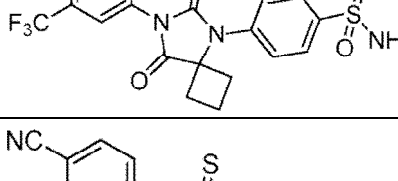
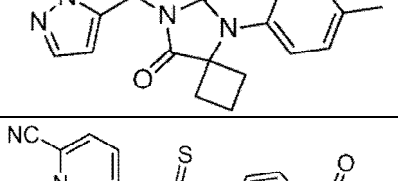
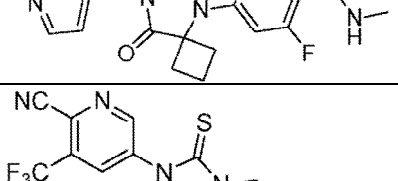
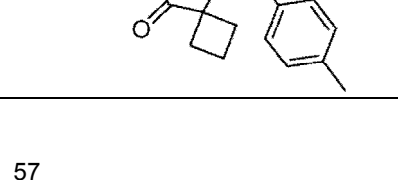
(continuación)

5	59	3-Metoxi-5-(8-oxo-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		379,0
10	60	4-(7-(6-Ciano-5-metoxipiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		440,0
15	61	6-Tioxo-5-(p-tolilo)-7-(3-(trifluorometilo)-[2,3'-bipiridina]-5-ilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-8-ona		469,0
20	62	7-(Imidazo[1,2-a]piridina-6-ilo)-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaespiro[3.4]octan-8-ona		363,0
25	63	5-(5-(4-Hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		419,9
30	64	5-(5-(2-Fluoro-4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		437,8
35	65	4-(8-Oxo-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)isoquinolina-1-carbonitrilo		399,0
40	66	4-(7-(1-Cianoisoquinolina-4-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		460,0
45	67	5-(5-(3-(Hidroximetilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		433,0
50				
55				
60				
65				

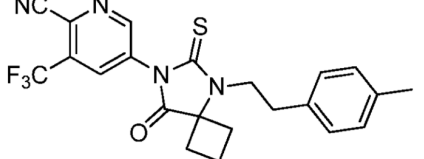
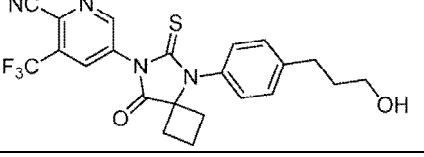
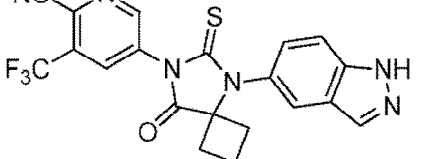
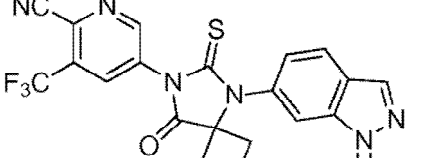
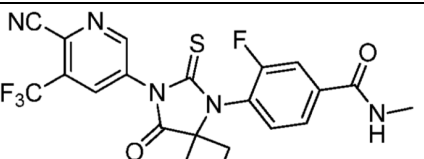
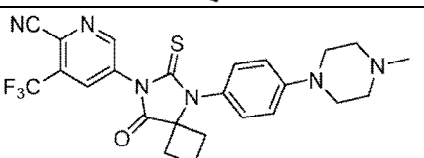
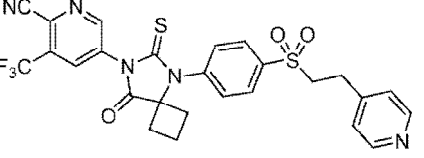
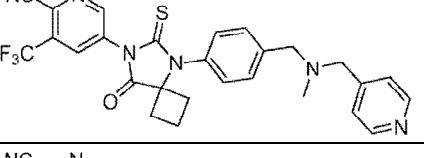
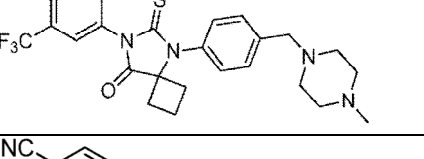
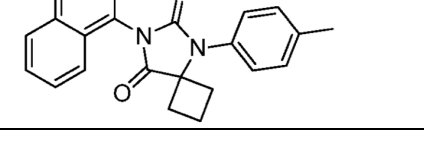
(continuación)

68	5-(5-(2-(Hidroximetilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		433,0
69	5-(5-(4-(Hidroximetilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		433,1
70	5-(5-(4-Ciano-2-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		445,9
71	4-(7-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-3-fluorobenzoato de metilo		425,0
72	5-(5-(2,3-Difluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		438,9
73	5-(5-(2,6-Difluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		438,9
74	5-(5-(2,5-Difluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		439,0
75	5-(8-Oxo-6-tioxo-5-(2,3,6-trifluorofenilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		456,9

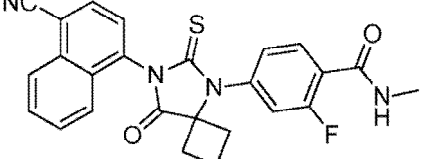
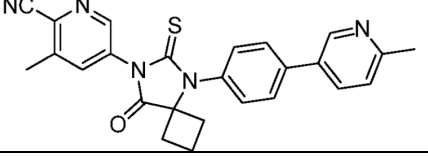
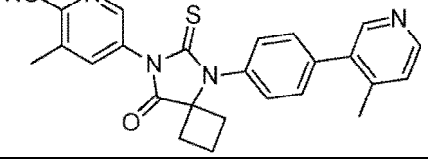
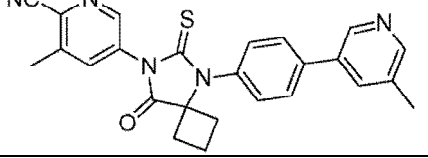
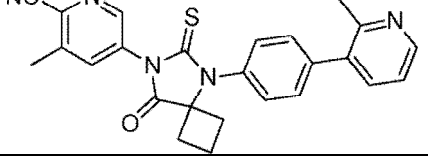
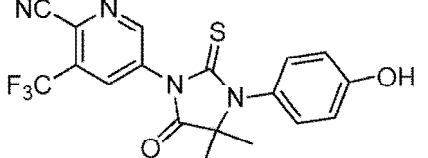
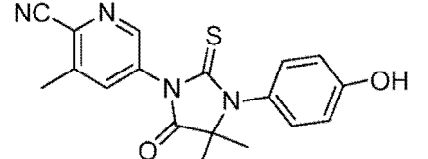
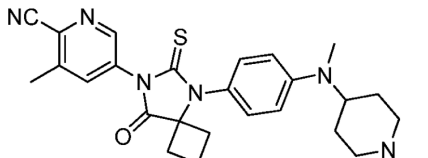
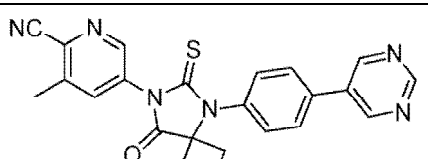
(continuación)

5	76	5-(5-(2,4-Difluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		438,9
10	77	5-(5-(4-Hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		365,0
15	78	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-metilbenzamida		406,1
20	79	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-metilbenzamida		460,0
25	80	5-(5-(4-(metilsulfonilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		481,0
30	81	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo) bencenosulfonamida		482,0
35	82	4-(8-Oxo-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)pirazolo[1,5-a]piridina-7-carbonitrilo		388,0
40	83	4-(7-(7-Cianopirazolo[1,5-a]piridina-4-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		449,0
45	84	5-(5-(4-Metilbencilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		431,0
50				
55				
60				
65				

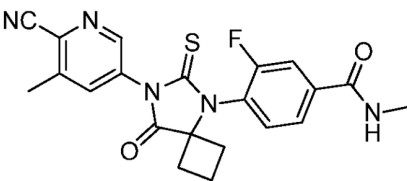
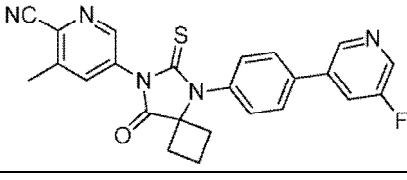
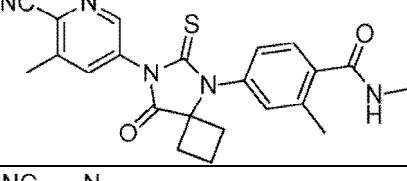
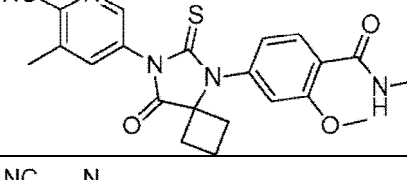
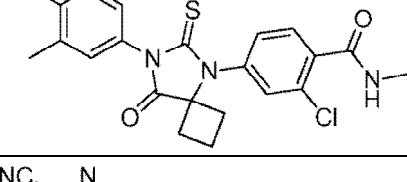
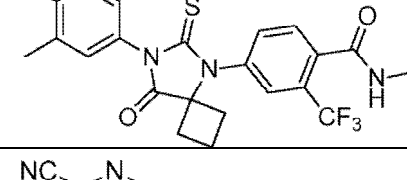
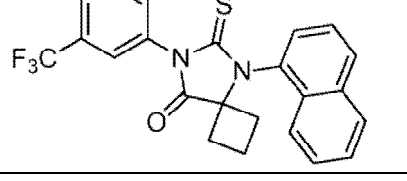
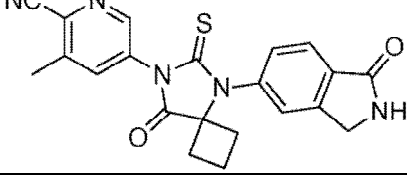
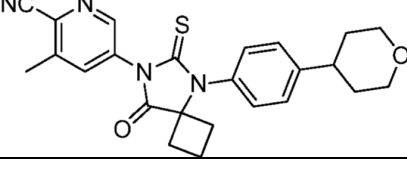
(continuación)

5	85	5-(5-(4-Metilfenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		445,0
10	86	5-(5-(4-(3-Hidroxipropilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		461,1
15	87	5-(5-(1H-Indazol-5-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		443,7
20	88	5-(5-(1H-Indazol-6-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		443,7
25	89	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-3-fluoro-N-metilbenzamida		478,3
30	90	5-(5-(4-(4-Metilpiperazina-1-ilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		501,1
35	91	5-(8-Oxo-5-(4-((2-(piridina-4-ilo)etilo)sulfonilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		572,1
40	92	5-(5-(4-((Metilo(piridina-4-ilmetilo)amino)metilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		537,1
45	93	5-(5-(4-((4-Metilpiperazina-1-y)metilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		515,1
50	94	4-(8-Oxo-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-1-naftonitrilo		398,6
55				
60				
65				

(continuación)

5	95	4-(7-(4-Cianonaftaleno-1-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		459,5
10	96	3-Metilo-5-(5-(4-(6-metilpiridina-3-ilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		440,0
15	97	3-Metilo-5-(5-(4-(4-metilpiridina-3-ilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		440,1
20	98	3-Metilo-5-(5-(4-(5-metilpiridina-3-ilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		440,1
25	99	3-Metilo-5-(5-(4-(2-metilpiridina-3-ilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		440,0
30	100	5-(3-(4-Hidroxifenilo)-4,4-Dimetilo-5-oxo-2-tioxoimidazolidina-1-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		407,0
35	101	5-(3-(4-Hidroxifenilo)-4,4-Dimetilo-5-oxo-2-tioxoimidazolidina-1-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		353,0
40	102	3-Metilo-5-(5-(4-(Metilo(1-metilpiperidina-4-ilo) amino)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		475,1
45	103	3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-(pirimidina-5-ilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		427,0

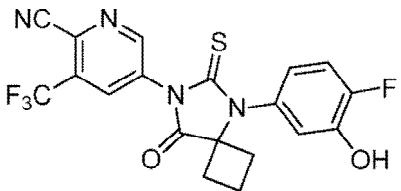
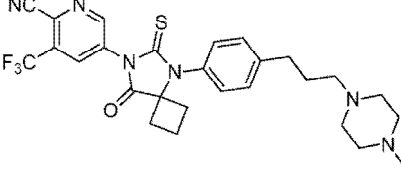
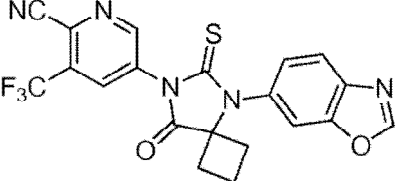
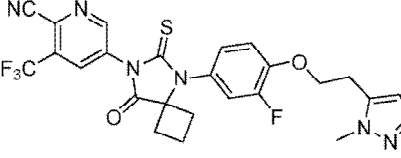
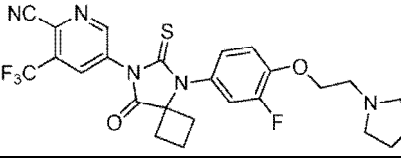
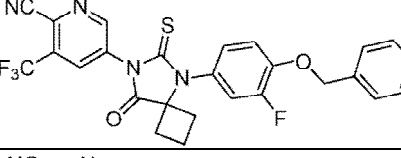
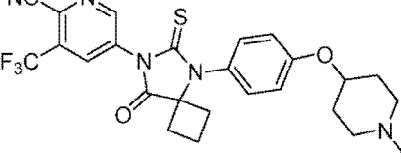
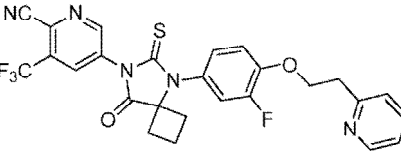
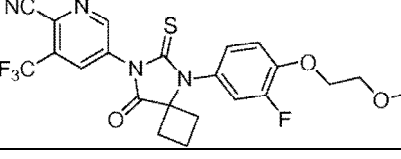
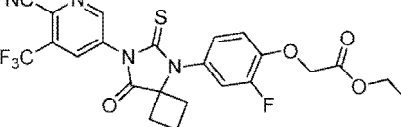
(continuación)

104	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-3-fluoro-N-metilbenzamida		424,0
105	5-(5-(4-(5-Fluoropiridina-3-ilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		444,0
106	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N,2-dimetilbenzamida		419,9
107	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-metoxi-N-metilbenzamida		436,0
108	2-Cloro-4-(7-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-metilbenzamida		440,0
109	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-Metilo-2-(trifluorometilo)benzamida		474,1
110	5-(5-(naftaleno-1-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		453,0
111	3-Metilo-5-(8-oxo-5-(1-oxoisindolina-5-ilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		404,1
112	3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		433,0

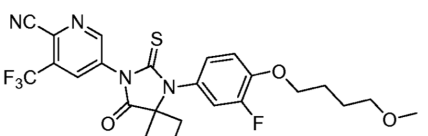
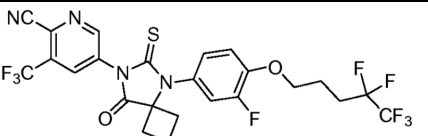
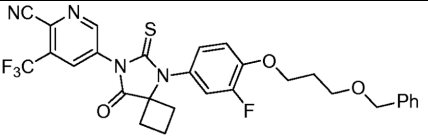
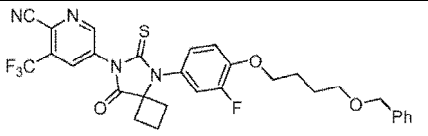
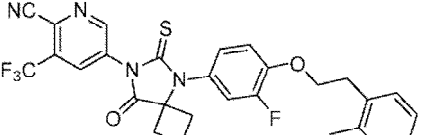
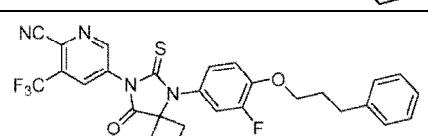
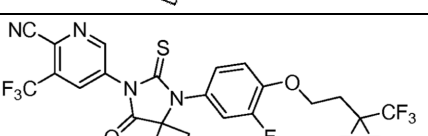
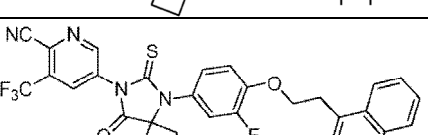
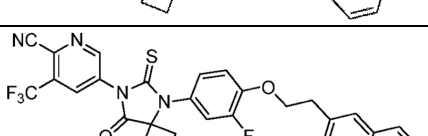
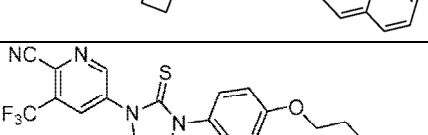
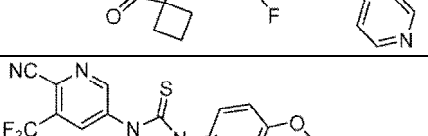
(continuación)

5	113	4-(7-(6-Ciano-5-(difluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		460,0
10	114	1-Metilo-4-(8-oxo-6-tioxo-5-(p-tolilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-1H-pirrole-2-carbonitrilo		352,1
15	115	5-(8-Oxo-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		487,1
20	116	5-(5-(4-(Furan-2-ilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		415,1
25	117	5-(3-Fluoro-4-hidroxifenilo)-6-tioxo-7-(3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-6-ilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-8-ona		453,5
30	118	5-(8-Oxo-5-(4-(piperazina-1-ilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		487,1
35	119	terc-Butilo 4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato		587,2
40	120	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-metilbencenosulfonamida		518,0
45	121	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N, N-dimetilbencenosulfonamida		532,0
50	122	Metilo 4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)butanoato		503,0
55				
60				
65				

(continuación)

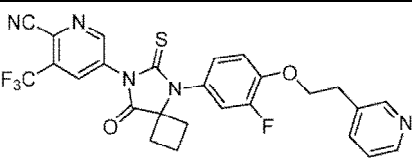
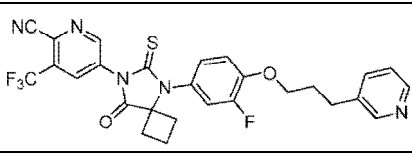
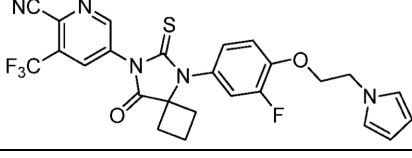
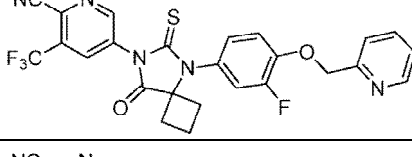
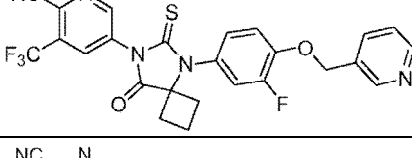
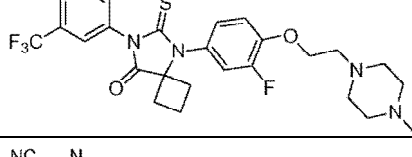
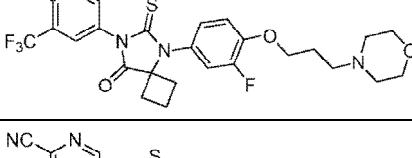
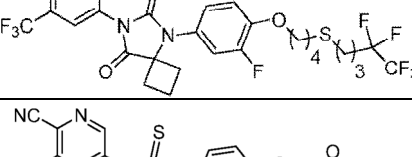
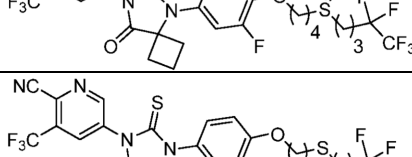
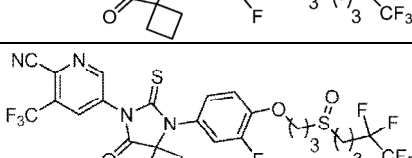
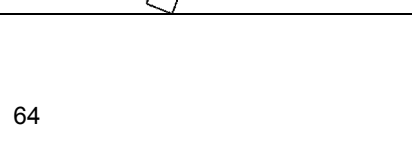
5	123	5-(5-(4-Fluoro-3-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		437,5
10	124	5-(5-(4-(3-(4-Metilpiperazina-1-ilo)propilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		543,1
15	125	5-(5-(Benzo[d]oxazol-6-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		444,0
20	126	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(1-Metilo-1H-pirazol-5-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		545,5
25	127	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(pirrolidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		534,9
30	128	5-(5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		527,6
35	129	5-(5-(4-((1-Metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		516,0
40	130	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(piridina-2-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		542,6
45	131	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		495,5
50	132	2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorofenoxi)acetato de etilo		523,5

(continuación)

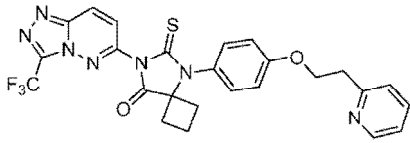
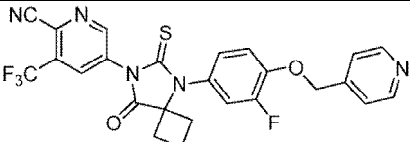
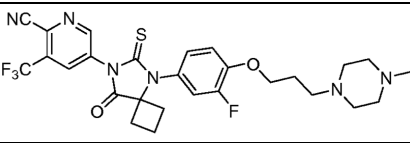
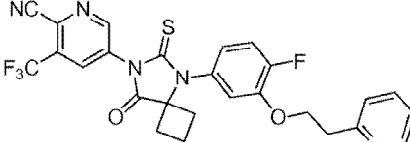
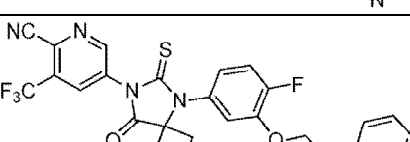
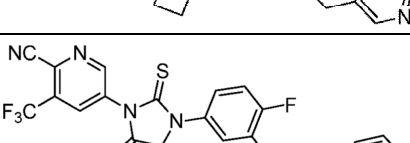
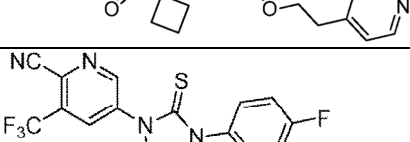
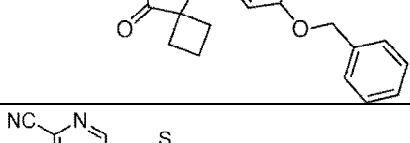
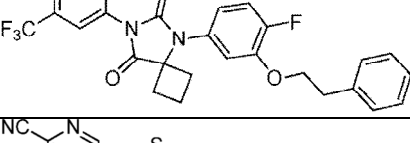
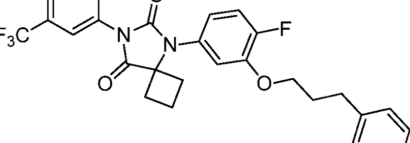
5	133	5-(5-(3-Fluoro-4-(4-metoxibutoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		523,6
10	134	5-(5-(3-Fluoro-4-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		597,7
15	135	5-(5-(4-(3-(benciloxi)propoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		585,5
20	136	5-(5-(4-(4-(benciloxi)butoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		599,8
25	137	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-metilfenetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		555,8
30	138	5-(5-(3-Fluoro-4-(3-fenilpropoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		555,8
35	139	5-(5-(3-Fluoro-4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		583,4
40	140	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(naftaleno-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		591,2
45	141	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(naftaleno-2-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		591,2
50	142	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(piridina-4-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		542,7
55	143	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-morpholinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		550,6
60				

65

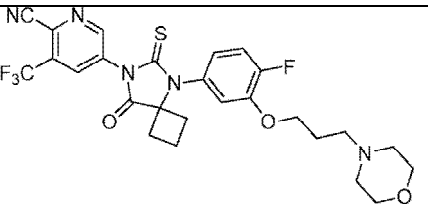
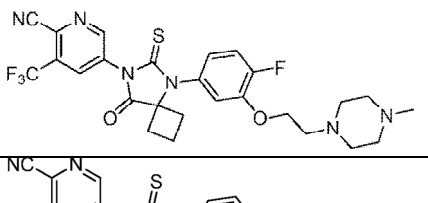
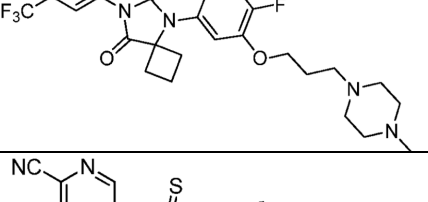
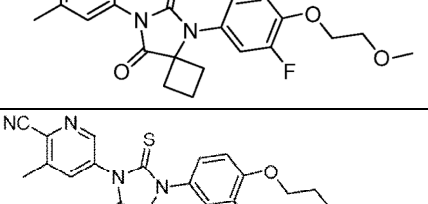
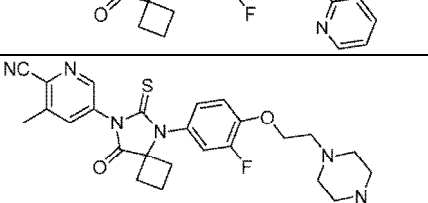
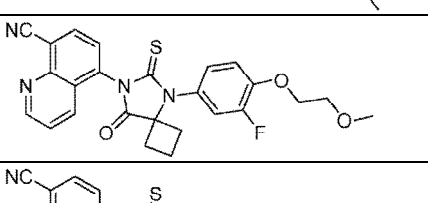
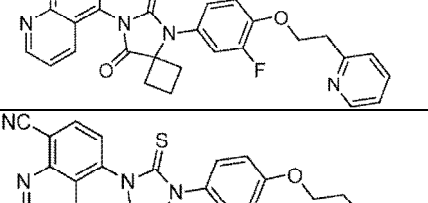
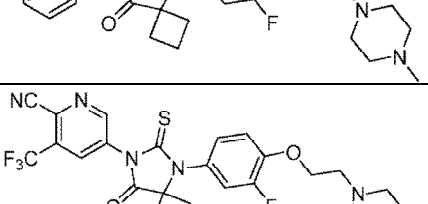
(continuación)

5	144	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(piridina-3-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		542,5
10	145	5-(5-(3-Fluoro-4-(3-(piridina-3-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		556,5
15	146	5-(5-(4-(2-(1H-Pirrol-1-ilo)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		530,5
20	147	5-(5-(3-Fluoro-4-(piridina-2-ilmetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		528,8
25	148	5-(5-(3-Fluoro-4-(piridina-3-ilmetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		528,5
30	149	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		563,8
35	150	5-(5-(3-Fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		564,7
40	151	5-(5-(3-Fluoro-4-(4-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)tio)butoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		685,5
45	152	5-(5-(3-Fluoro-4-(4-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)sulfinilo)butoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		701,5
50	153	5-(5-(3-Fluoro-4-(3-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)tio)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		671,8
55	154	5-(5-(3-Fluoro-4-(3-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)sulfinilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		687,5
60				
65				

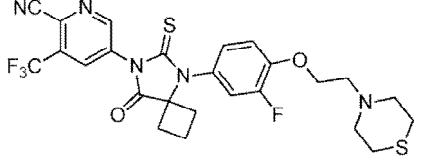
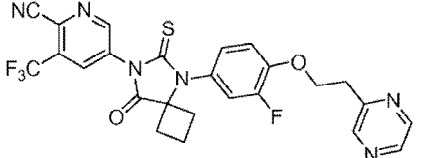
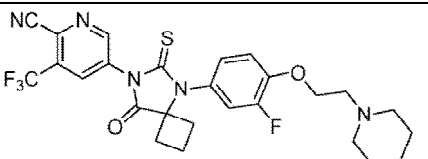
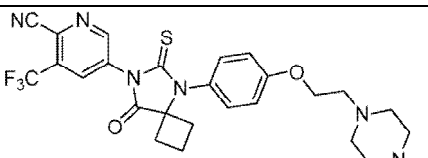
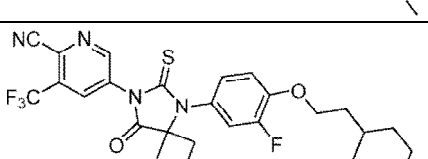
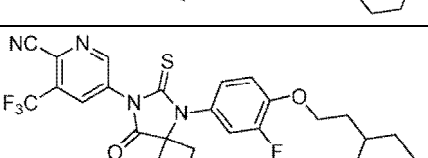
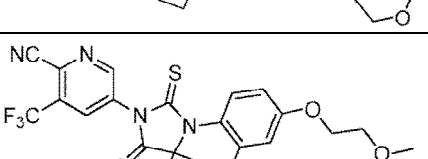
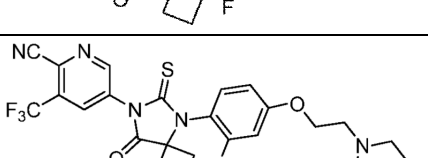
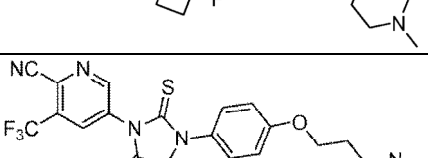
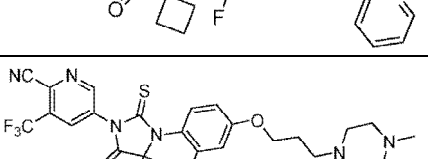
(continuación)

5	155	5-(4-(2-(piridina-2-ilo)etoxi)fenilo)-6-tioxo-7-(3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-6-ilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-8-ona		540,6
10	156	5-(5-(3-Fluoro-4-(piridina-4-ilmetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		528,5
15	157	5-(5-(3-Fluoro-4-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		577,5
20	158	5-(5-(4-Fluoro-3-(2-(piridina-2-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		542,1
25	159	5-(5-(4-Fluoro-3-(2-(piridina-3-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		542,0
30	160	5-(5-(4-Fluoro-3-(2-(piridina-4-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		542,5
35	161	5-(5-(3-(benciloxi)-4-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		527,5
40	162	5-(5-(4-Fluoro-3-fenetoxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		541,5
45	163	5-(5-(4-Fluoro-3-(3-fenilpropoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		555,5
50	164	5-(5-(4-Fluoro-3-(2-morfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		550,1
55				
60				
65				

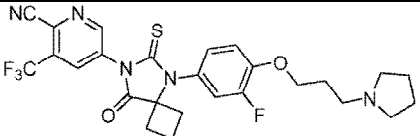
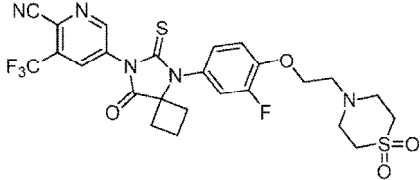
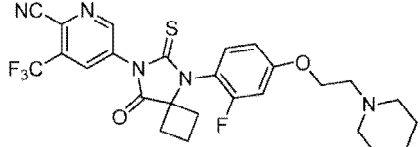
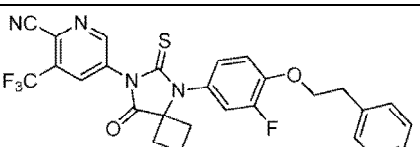
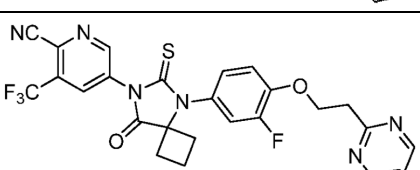
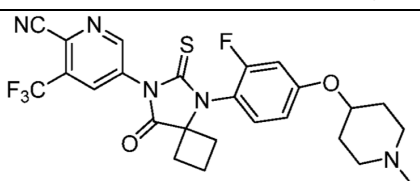
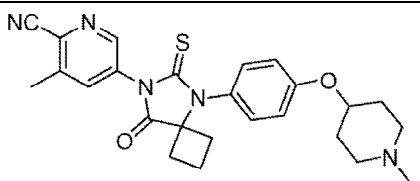
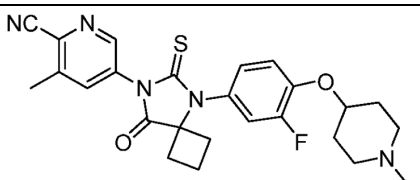
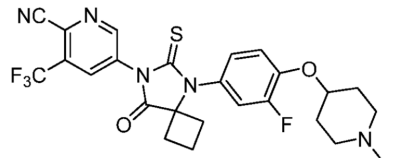
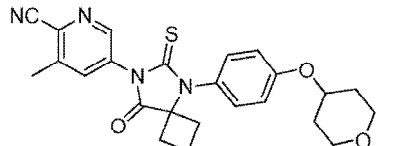
(continuación)

5	165	5-(5-(4-Fluoro-3-(3-morfolinopropoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		564,7
10	166	5-(5-(4-Fluoro-3-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		563,5
15	167	5-(5-(4-Fluoro-3-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		577,6
20	168	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		441,6
25	169	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(piridina-2-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		488,7
30	170	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		509,8
35	171	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)quinolina-8-carbonitrilo		477,6
40	172	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(piridina-2-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)quinolina-8-carbonitrilo		524,6
45	173	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)quinolina-8-carbonitrilo		545,6
50	174	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(piperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		549,9
55				
60				
65				

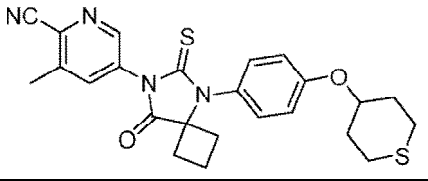
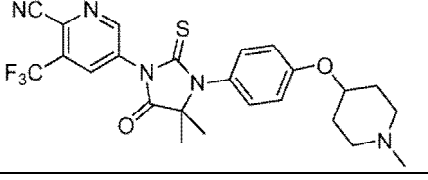
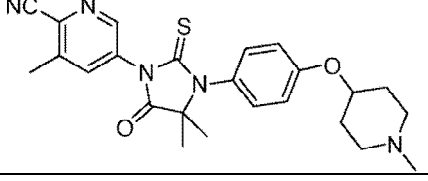
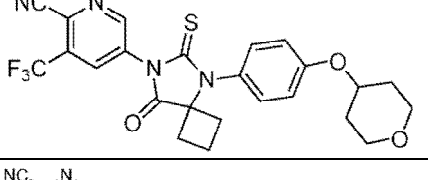
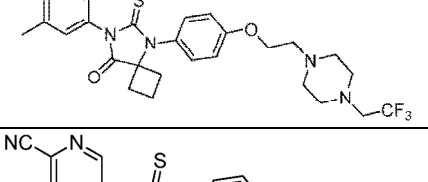
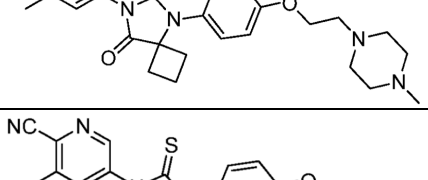
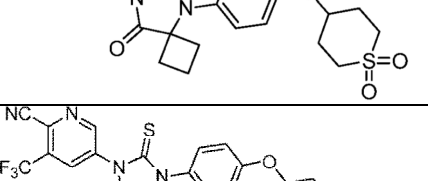
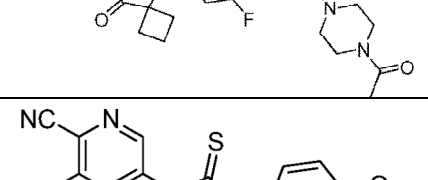
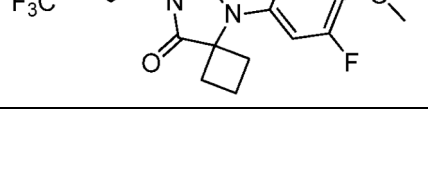
(continuación)

5	175	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-tiomorfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		566,8
10	176	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(pirazina-2-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		543,8
15	177	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(piperidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		548,8
20	178	5-(5-(4-(2-(4-Metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		545,8
25	179	5-(5-(4-(2-Ciclohexiletoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		547,9
30	180	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		549,8
35	181	5-(5-(2-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		495,7
40	182	5-(5-(2-Fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		563,9
45	183	5-(5-(2-Fluoro-4-(2-(piridina-2-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		542,0
50	184	5-(5-(2-Fluoro-4-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		577,1

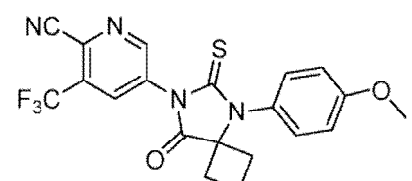
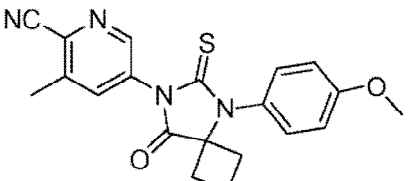
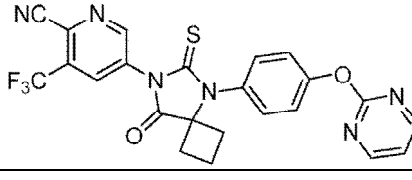
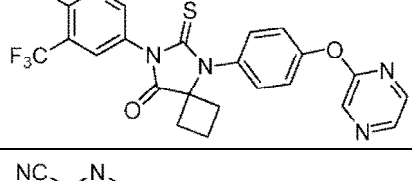
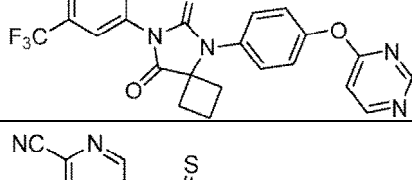
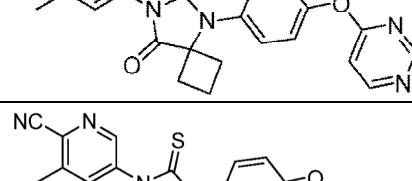
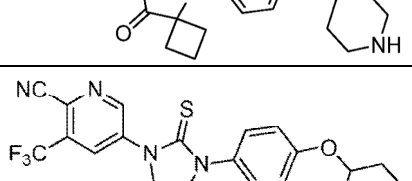
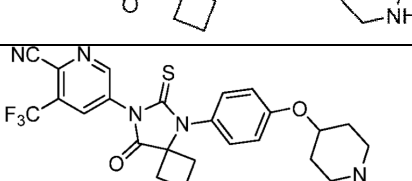
(continuación)

5	185	5-(5-(3-Fluoro-4-(3-(pirrolidina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		548,1
10	186	5-(5-(4-(2-(1,1-Dioxidotiormorfolino)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		598,0
15	187	5-(5-(2-Fluoro-4-(2-(piperidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		548,1
20	188	5-(5-(3-Fluoro-4-fenetoxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		541,1
25	189	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(pirimidina-2-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		543,1
30	190	5-(5-(2-Fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		534,0
35	191	3-Metilo-5-(5-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		462,1
40	192	5-(5-(3-Fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		480,1
45	193	5-(5-(3-Fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		534,2
50	194	3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		449,0
55				
60				
65				

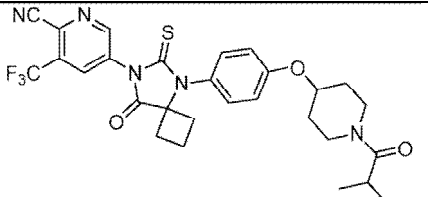
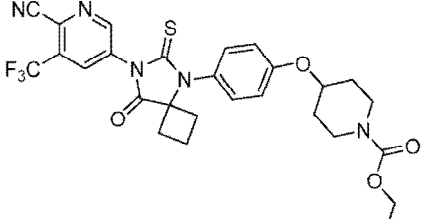
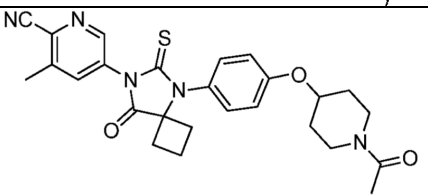
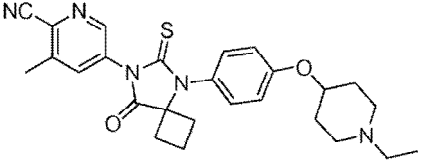
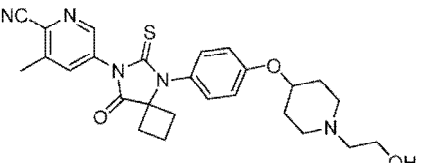
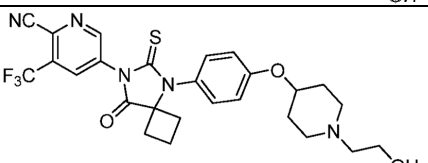
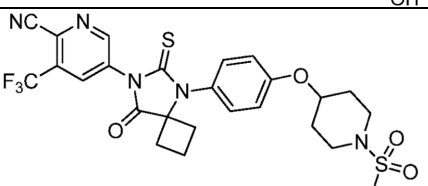
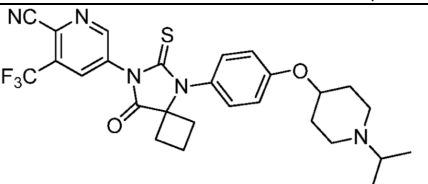
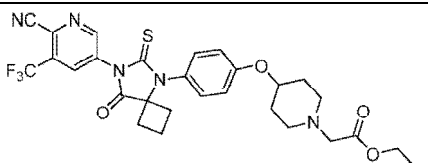
(continuación)

5	195	3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-tioplan-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		465,0
10	196	5-(4,4-Dimetilo-3-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-5-oxo-2-tioxoimidazolidina-1-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		504,1
15	197	5-(4,4-Dimetilo-3-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-5-oxo-2-tioxoimidazolidina-1-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		450,1
20	198	5-(8-Oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		503,0
25	199	3-Metilo-5-(8-oxo-6-tioxo-5-(4-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetilo)piperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		559,1
30	200	3-Metilo-5-(5-(4-(2-(4-metilpiperazina-1-y) etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		491,2
35	201	5-(5-(4-((1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		497,0
40	202	5-(5-(4-(2-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		591,9
45	203	5-(5-(3-Fluoro-4-metoxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		451,4

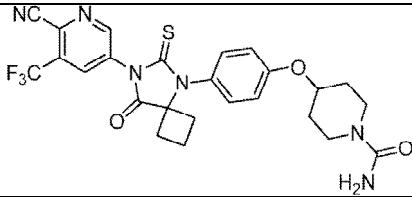
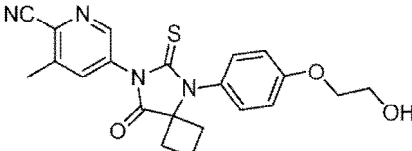
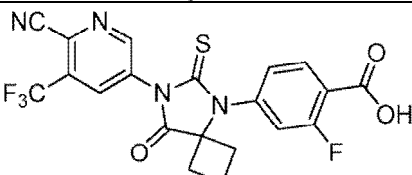
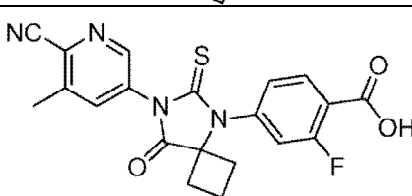
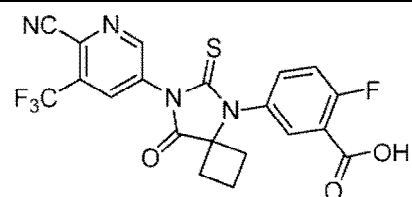
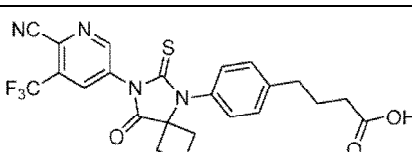
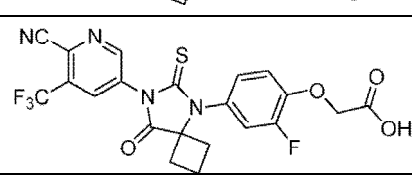
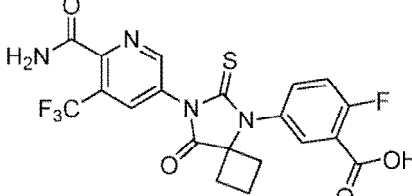
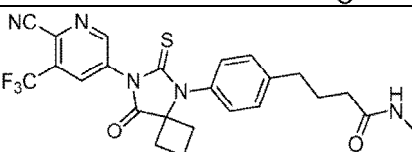
(continuación)

5	204	5-(5-(4-Metoxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		433,8
10	205	5-(5-(4-Metoxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		379,0
15	206	5-(8-Oxo-5-(4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		497,8
20	207	5-(8-Oxo-5-(4-(pirazina-2-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		496,9
25	208	5-(8-Oxo-5-(4-(pirimidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		497,1
30	209	3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-(pirimidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		443,0
35	210	3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo		448,1
40	211	5-(8-Oxo-5-(4-(piperidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		502,2
45	212	5-(8-Oxo-5-(4-((1-propionilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		558,1

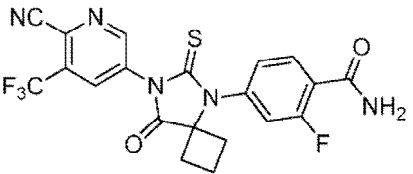
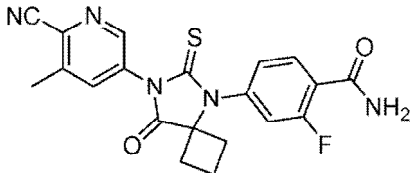
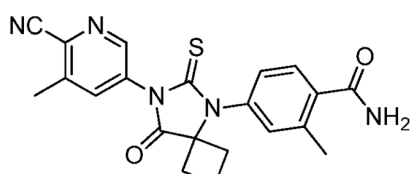
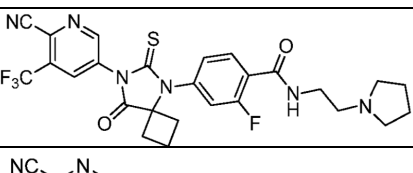
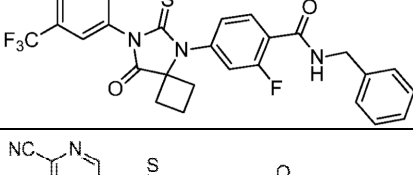
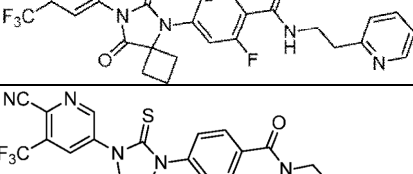
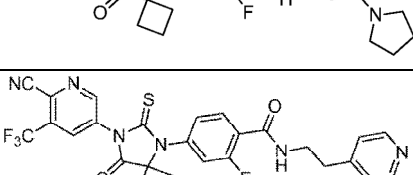
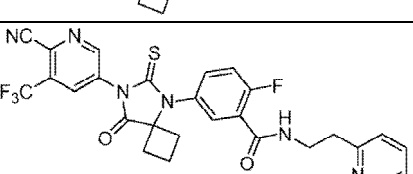
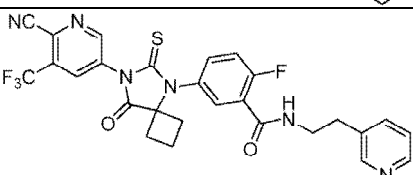
(continuación)

213	5-(5-(4-((1-isobutirilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		572,1
214	4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de etilo		574,0
215	5-(5-(4-((1-acetilpiperidina-4-y)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		490,0
216	5-(5-(4-((1-Etilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		476,1
217	5-(5-(4-((1-(2-Hidroxietilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		492,1
218	5-(5-(4-((1-(2-hidroxietilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		546,1
219	5-(5-(4-((1-(metilsulfonilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		580,1
220	5-(5-(4-((1-Isopropilpiperidina-4-y)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		544,0
221	2-(4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo etilo)fenoxi)piperidina-1-ilo)acetato de etilo		588,1

(continuación)

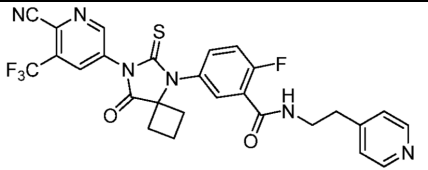
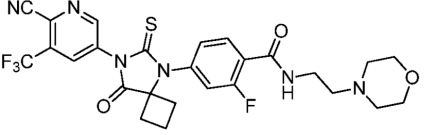
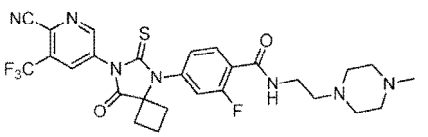
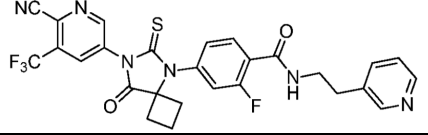
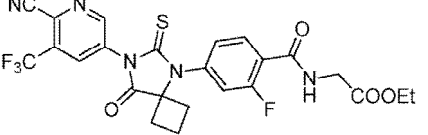
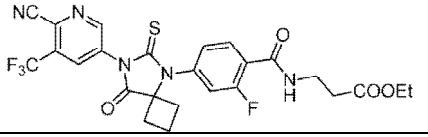
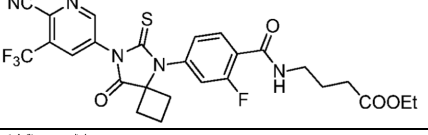
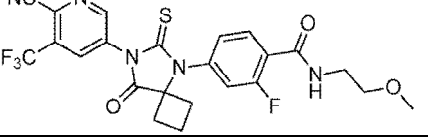
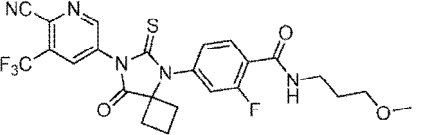
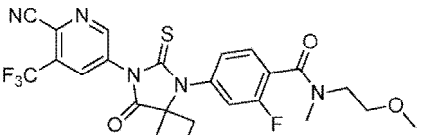
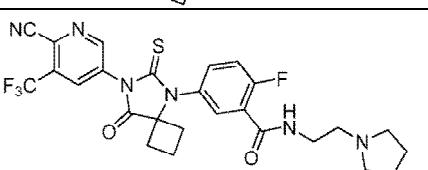
5	222	4-(4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxamida		545,2
10	223	5-(5-(4-(2-Hidroxietoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo		409,0
15	224	Ácido 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico		
20	225	Ácido 4-(7-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico		411,0
25	226	Ácido 5-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico		465,4
30	227	Ácido 4-(4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo) butanoico		489,0
35	228	Ácido 2-(4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorofenoxi) acético		495,5
40	229	Ácido 5-(7-(6-Carbamoilo-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico		483,4
45	230	4-(4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)-N-metilbutanamida		502,0

(continuación)

5	231	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		464,0
10	232	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		410,0
15	233	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-metilbenzamida		406,1
20	234	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(pirrolidina-1-ilo) etilo)benzamida		561,1
25	235	N-Bencilo-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		554,5
30	236	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(piridina-2-ilo) etilo)benzamida		569,5
35	237	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-(pirrolidina-1-ilo) propilo)benzamida		575,1
40	238	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(piridina-4-ilo) etilo)benzamida		569,5
45	239	5-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(piridina-2-ilo) etilo)benzamida		569,5
50	240	5-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(piridina-3-ilo) etilo)benzamida		569,5

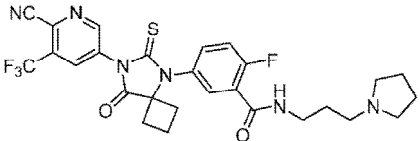
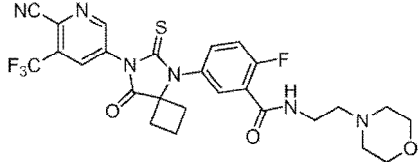
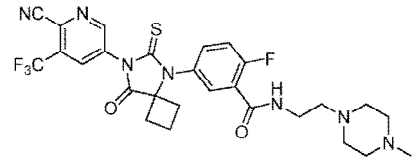
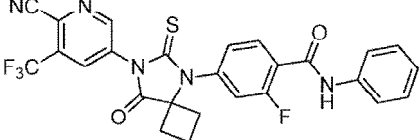
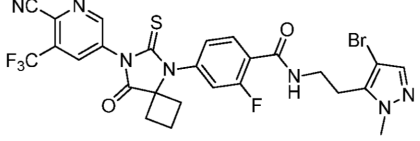
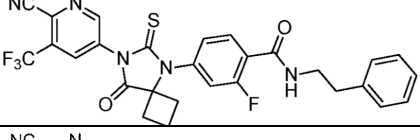
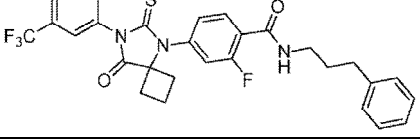
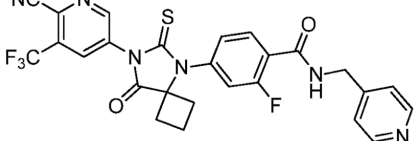
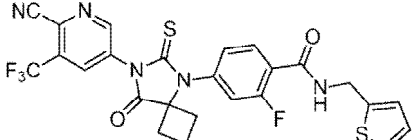
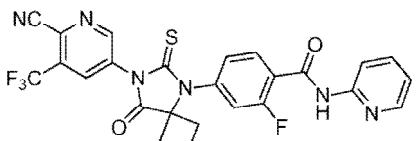
65

(continuación)

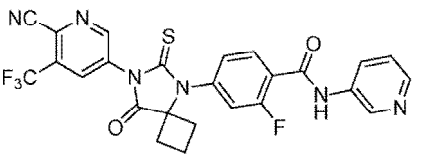
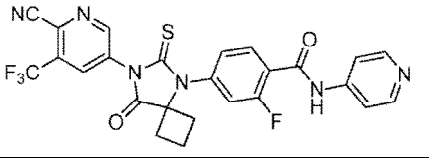
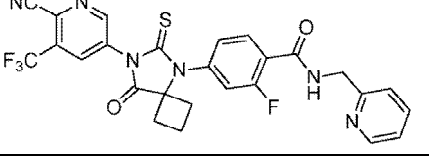
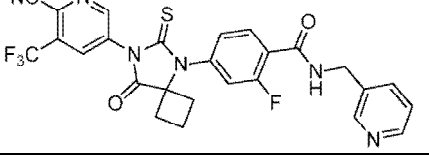
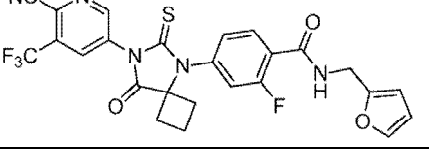
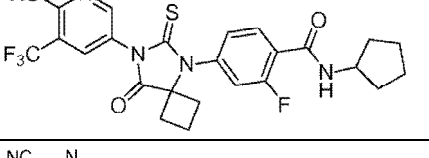
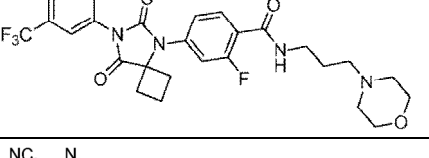
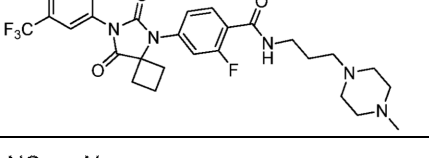
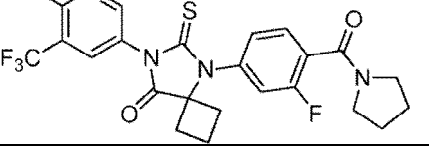
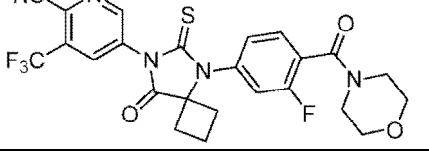
5	241	5-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(piridina-4-ilo)etilo)benzamida		569,5
10	242	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-morfolinoetilo)benzamida		577,5
15	243	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etilo)benzamida		590,5
20	244	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(piridina-3-ilo)etilo)benzamida		569,5
25	245	Ethyl2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamido)acetato		550,5
30	246	Ethyl3-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamido)propanoato		564,5
35	247	4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamido)butanoato de etilo		578,5
40	248	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-metoxietilo)benzamida		522,5
45	249	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-metoxipropilo)benzamida		536,5
50	250	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-metoxietilo)-N-metilbenzamida		536,5
55	251	5-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)benzamida		561,6

65

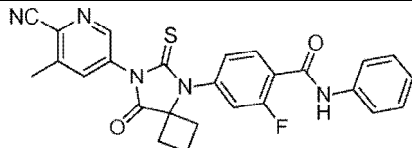
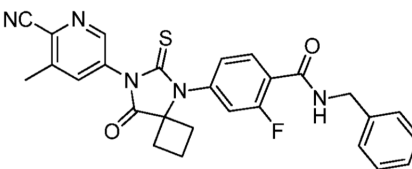
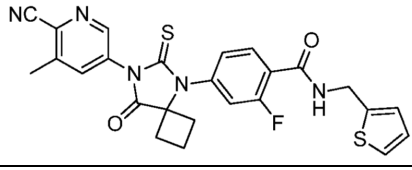
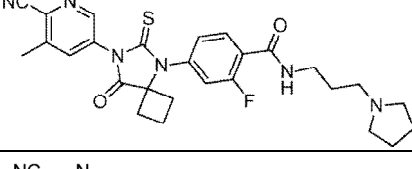
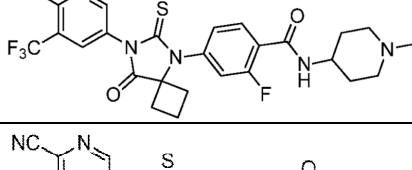
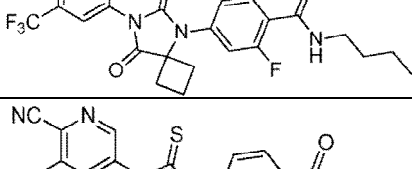
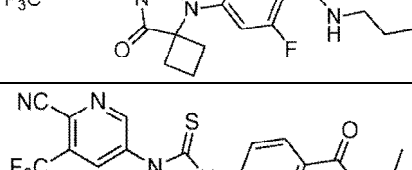
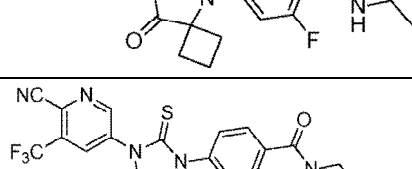
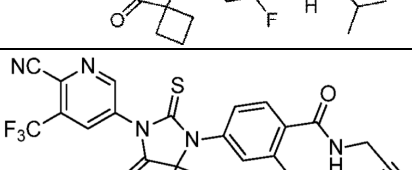
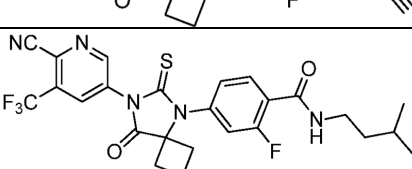
(continuación)

5	252	5-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)benzamida		575,1
10	253	5-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-morfolinoetilo)benzamida		577,6
15	254	5-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etilo)benzamida		590,6
20	255	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-fenilbenzamida		540,5
25	256	N-(2-(4-Bromo-1-Metilo-1H-pirazol-5-ilo)etilo)-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		652,2
30	257	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-fenilbenzamida		568,5
35	258	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-fenilpropilo)benzamida		582,5
40	259	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(piridina-4-ilmetilo)benzamida		555,5
45	260	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(tiofen-2-ilmetilo)benzamida		560,5
50	261	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(piridina-2-ilo)benzamida		541,5

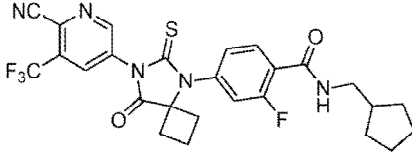
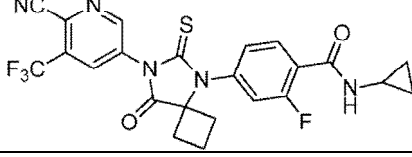
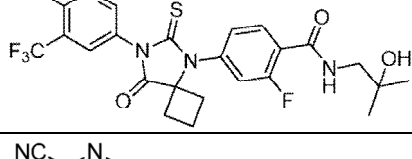
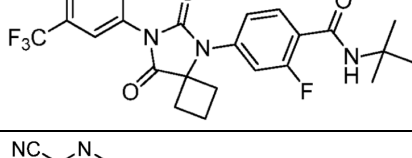
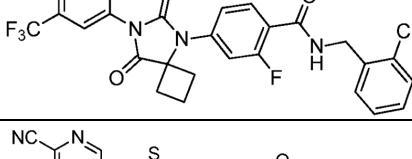
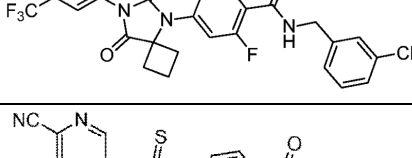
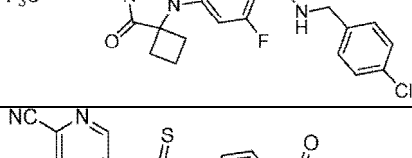
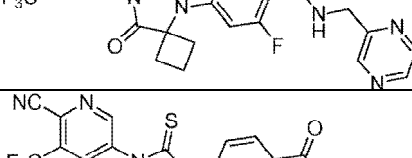
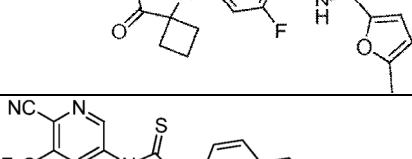
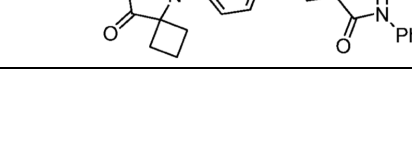
(continuación)

5	262	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(piridina-3-ilo)benzamida		541,4
10	263	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(piridina-4-ilo)benzamida		541,4
15	264	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(piridina-2-ilmetilo)benzamida		555,9
20	265	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(piridina-3-ilmetilo)benzamida		556,1
25	266	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(furan-2-ilmetilo)benzamida		544,4
30	267	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-ciclopentilo-2-fluorobenzamida		532,5
35	268	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-morfolinopropilo)benzamida		591,0
40	269	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo) propilo)benzamida		604,0
50	270	5-(5-(3-Fluoro-4-(pirrolidina-1-carbonilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		518,0
55	271	5-(5-(3-Fluoro-4-(morfolina-4-carbonilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		534,0
60				
65				

(continuación)

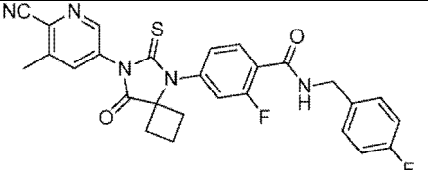
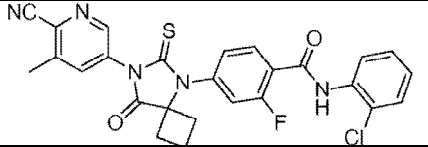
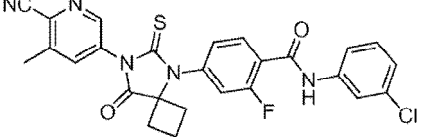
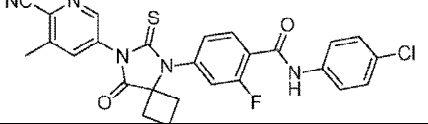
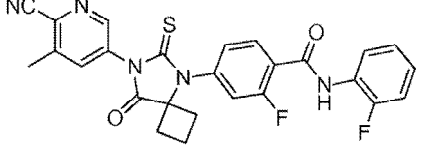
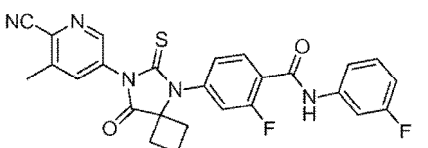
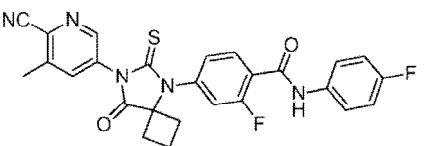
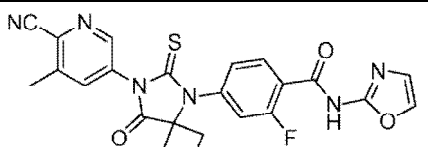
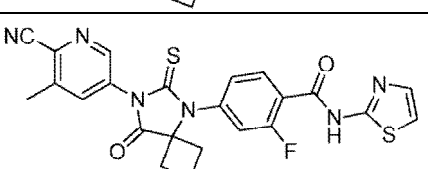
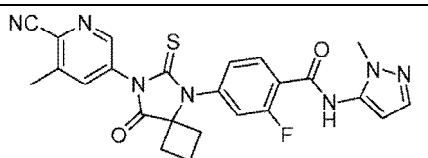
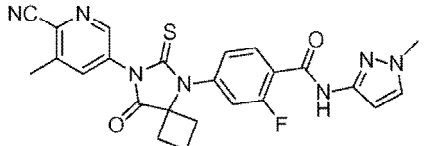
5	272	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-fenilbenzamida		486,8
10	273	N-Bencilo-4-(7-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		500,8
15	274	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(tiofeno)-2-ilmetilo)benzamida		506,8
20	275	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)benzamida		521,9
25	276	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(1-metilpiperidina-4-ilo)benzamida		561,1
30	277	N-Butilo-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		520,0
35	278	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-propilbenzamida		506,1
40	279	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-isopropilbenzamida		506,1
45	280	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-isobutilbenzamida		520,0
50	281	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(prop-2-in-1-ilo)benzamida		502,0
55	282	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-isopentilbenzamida		532,1
60				
65				

(continuación)

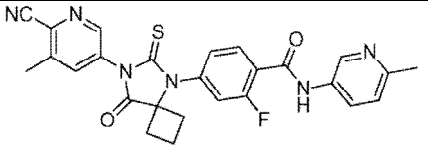
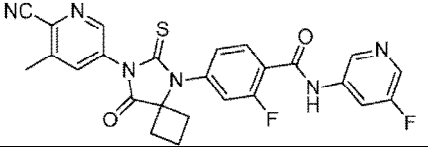
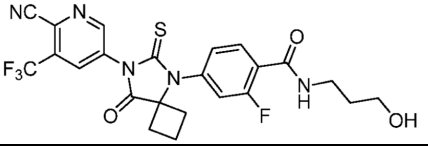
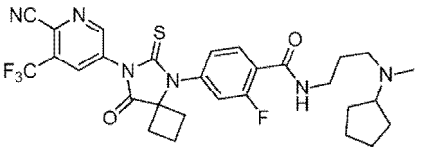
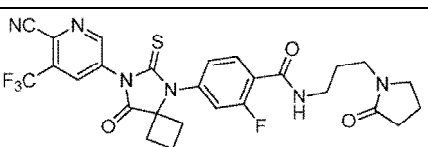
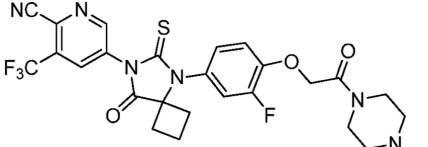
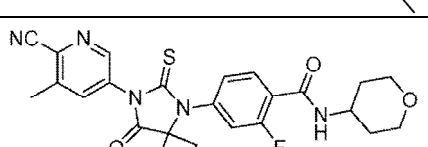
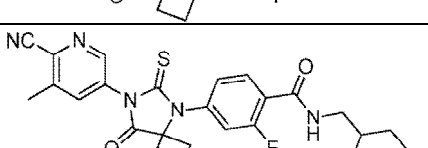
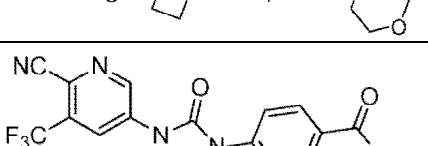
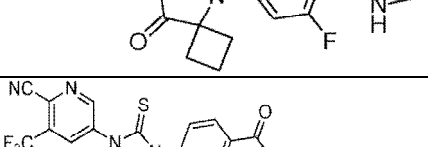
5	283	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-(ciclopentilmetilo)-2-fluorobenzamida		546,0
10	284	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-ciclopropilo-2-fluorobenzamida		504,0
15	285	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropilo)benzamida		519,0 (-OH)
20	286	N-(terc-Butilo)-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		520,0
25	287	N-(2-Clorobencilo)-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		588,4
30	288	N-(3-Clorobencilo)-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		588,4
35	289	N-(4-Clorobencilo)-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		588,4
40	290	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(pirazina-2-ilmetilo)benzamida		556,1
45	291	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-((5-metilfuran-2-ilo)metilo)benzamida		558,2
50	292	4-(4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)-N-fenilbutanamida		564,0
55				
60				

65

(continuación)

5	293	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(4-fluorobencilo)benzamida		518,1
10	294	N-(2-Clorofenilo)-4-(7-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		520,1
15	295	N-(3-Clorofenilo)-4-(7-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		520,1
20	296	N-(4-Clorofenilo)-4-(7-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida		520,1
25	297	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-fluorofenilo)benzamida		504,2
30	298	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-fluorofenilo)benzamida		504,1
35	299	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(4-fluorofenilo)benzamida		503,1
40	300	4-(7-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(oxazol-2-ilo)benzamida		477,1
45	301	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(tiazol)-2-ilo)benzamida		493,1
50	302	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(1-Metilo-1H-pirazol-5-ilo)benzamida		490,9
55	303	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(1-Metilo-1H-pirazol-3-ilo)benzamida		490,2
60				
65				

(continuación)

5	304	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(6-metilpiridina-3-ilo)benzamida		501,2
10	305	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(5-fluoropiridina-3-ilo)benzamida		505,1
15	306	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-hidroxipropilo)benzamida		521,9
20	307	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-(3-(ciclopentilo(metilo)amino)propilo)-2-fluorobenzamida		603,2
25	308	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-(2-oxopirrolidina-1-ilo)propilo)benzamida		589,0
30	309	5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)-2-oxoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo		577,1
35	310	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)benzamida		494,1
40	311	4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)metilo)benzamida		508,0
45	312	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-6,8-dioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida		462,6
50	313	4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-(3-(3,3-difluoropirrolidina-1-ilo)propilo)-2-fluorobenzamida		611,1
55	* datos de espectrometría de masas			
60				

[0209] Los compuestos descritos en este documento son moduladores de AR. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en la presente son agonistas inversos de AR, antagonistas de AR, degradadores de AR, moduladores de tráfico de AR y/o inhibidores de unión a ADN de AR. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados antes son agonistas inversos de AR. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente son antagonistas de AR. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria son degradadores de AR. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son moduladores de tráfico AR. En algunas realizaciones, los compuestos revelados en la presente son inhibidores de unión a ADN de AR. El perfil general de un modulador AR para el tratamiento del cáncer de próstata incluye uno o más de los perfiles anteriores de un modulador AR.

[0210] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente tienen las siguientes propiedades: antagonista de AR completo en células de cáncer de próstata, agonista de AR inverso en células de cáncer de próstata, actividad agonista de AR en células de cáncer de próstata, actividad degradante de AR en células de cáncer de próstata, no antagonista o agonista o actividad degradante en células de cáncer no prostático, inhibición del crecimiento del cáncer de próstata.

[0211] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente tienen las siguientes propiedades: antagonista de AR completo en células de cáncer de próstata, agonista de AR inverso en células de cáncer de próstata, actividad agonista de AR en células de cáncer de próstata, actividad de degradador de AR en células de cáncer de próstata e inhibición del crecimiento del cáncer de próstata.

[0212] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente tienen las siguientes propiedades: antagonista de AR completo en células de cáncer de próstata, agonista de AR inverso en células de cáncer de próstata, actividad agonista de AR en células de cáncer de próstata, inhibición del crecimiento de cáncer de próstata

[0213] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente tienen las siguientes propiedades: antagonista de AR completo en células de cáncer de próstata, actividad agonista de AR en células de cáncer de próstata, inhibición del crecimiento de cáncer de próstata

[0214] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente tienen las siguientes propiedades: Modulador de tráfico AR, actividad agonista de AR en células de cáncer de próstata, ningún antagonista o agonista o actividad degradadora en células de cáncer de próstata, inhibición del crecimiento de cáncer de próstata

[0215] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento tienen las siguientes propiedades: modulador de tráfico de AR, actividad agonista de AR en células de cáncer de próstata, inhibición del crecimiento del cáncer de próstata.

[0216] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) tiene una actividad pro-convulsiva mínima y/o un impacto mínimo sobre el umbral convulsivo.

[0217] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) muestra una modulación mínima del canal de cloruro controlado por GABA.

[0218] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) muestra una unión mínima al canal de cloruro controlado por GABA.

[0219] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) tiene un antagonismo mínimo del canal de cloruro controlado por GABA.

[0220] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) es un modulador del receptor de andrógenos con una interacción mínima con un canal de cloruro controlado por GABA.

[0221] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) es un modulador del receptor de andrógenos con una interacción mínima con el canal de cloruro controlado por GABA_A.

[0222] Los ensayos GABA son conocidos e incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Ashok K. Mehta y Maharaj K. Ticku "Characterization of the Picrotoxin Site of GABA_A Receptors" *Current Protocols in Pharmacology* (2000) 1.18.1-1.18.17; Copyright © 2000 de John Wiley & Sons, Inc., que se incorpora aquí como referencia.

[0223] En algunas realizaciones, se describe en la presente un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto, donde el compuesto: a) es un agonista inverso del receptor de andrógenos; antagonista del receptor de andrógenos; es un degradador del receptor de andrógenos; es un modulador de tráfico de receptor de andrógeno; es un inhibidor de unión al ADN del receptor de andrógenos; o combinaciones de los mismos; y b) tiene una actividad pro-convulsiva

mínima y/o un impacto mínimo en el umbral de convulsiones; muestra una modulación mínima del canal de cloruro controlado por GABA; muestra una unión mínima al canal de cloruro controlado por GABA; tiene un antagonismo mínimo del canal de cloruro controlado por GABA; tiene una interacción mínima con un canal de cloruro controlado por GABA; o combinaciones de los mismos

[0224] En algunas realizaciones, el compuesto tiene una interacción mínima con el canal de cloruro controlado por GABA_A. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata refractario a hormonas. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o *N*-óxido del mismo.

[0225] En algunas realizaciones, se describe en la presente un método para identificar un modulador de receptor de andrógeno que comprende: 1) ensayar un compuesto para la actividad moduladora del receptor de andrógenos en un ensayo apropiado; y 2) ensayar el mismo compuesto para determinar su actividad en el canal de cloruro controlado por GABA en un ensayo apropiado in vitro o in vivo; en donde el compuesto es un modulador del receptor de andrógenos si exhibe actividad en 1) y exhibe cualquiera de los siguientes en 2): muestra una modulación mínima del canal de cloruro controlado por GABA; muestra una unión mínima al canal de cloruro controlado por GABA; tiene un antagonismo mínimo del canal de cloruro controlado por GABA; o tiene una interacción mínima con el canal de cloruro controlado por GABA.

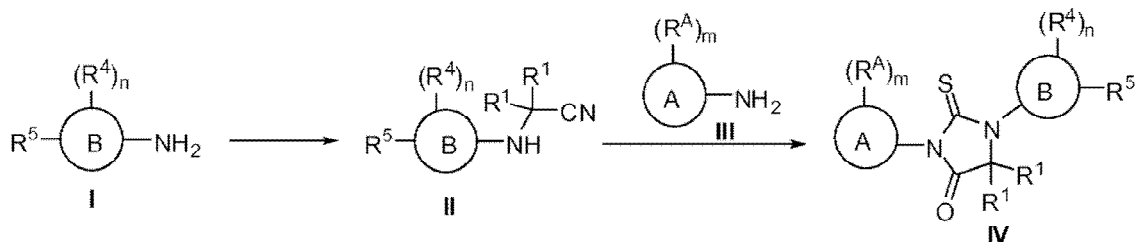
Síntesis de compuestos

[0226] Compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) descritos en este documento se sintetizan usando técnicas sintéticas estándar o usando métodos conocidos en la técnica en combinación con los métodos descritos en este documento. Además, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción aquí presentadas pueden variar.

[0227] El material de partida utilizado para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) se sintetizan u se obtienen de fuentes comerciales, tales como, pero no limitadas a, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar y similares. Los compuestos descritos en la presente memoria, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en la presente memoria o conocidos de otro modo, incluidos los encontrados en marzo, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3^a Ed., (Wiley 1999). Los métodos generales para la preparación de compuestos pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiadas para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas como se proporciona en el presente documento.

[0228] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) se preparan como se describe en el siguiente Esquema. □

Esquema 1:



[0229] En algunas realizaciones, las aminas de estructura I son tratadas con cetonas o aldehídos $R^1-C(=O)-R^1$ en presencia de NaCN, en un disolvente adecuado para proporcionar compuestos de estructura II. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es ácido acético. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 80°C.

[0230] En algunas realizaciones, los compuestos de estructura II se tratan con tiofosgeno y compuestos de estructura III en un disolvente adecuado, seguido de tratamiento con un ácido para proporcionar tiohidraciones de estructura IV. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es dimetilacetamida. En algunas realizaciones, la reacción se calienta a aproximadamente 60°C. En algunas realizaciones, el tratamiento con un ácido abarca el tratamiento con ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, el tratamiento con un ácido abarca el tratamiento con HCl, MeOH, a reflujo durante 2 h.

[0231] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se preparan como se describe en el

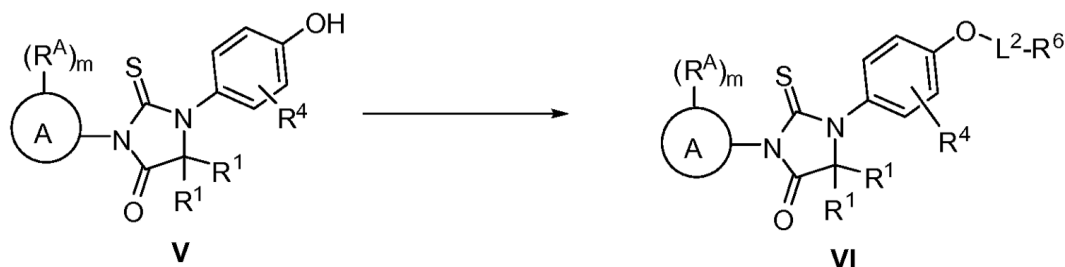
Esquema 2. □

Esquema 2

5

10

15



20

[0232] En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **V** se elaboran en compuestos de estructura **VI** haciendo reaccionar compuestos de estructura **V** con electrófilos o nucleófilos en presencia de un agente de acoplamiento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de estructura **V** se tratan con compuestos tales como R^6-L_2-OH en presencia de DIAD y PPH_3 en un disolvente adecuado para proporcionar compuestos de estructura **VI**. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es tetrahydrofurano.

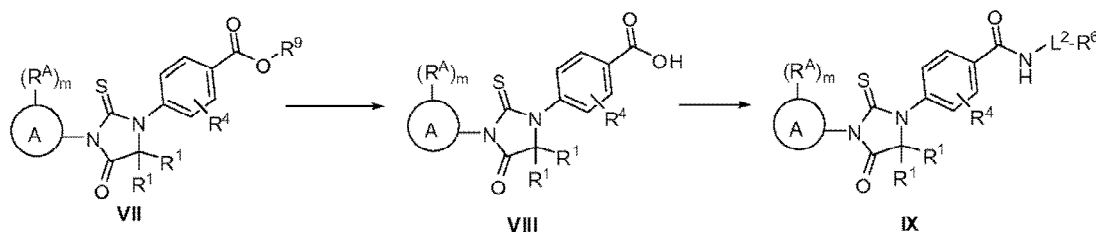
25

[0233] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se preparan como se describe en el Esquema 3. □

Esquema 3

30

35



40

[0234] El tratamiento de ésteres de estructura **VII** con una base adecuada en un disolvente adecuado proporciona ácidos carboxílicos de estructura **VIII**. En algunas realizaciones, la base adecuada es hidróxido de litio. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es tetrahydrofurano. Los ácidos carboxílicos de estructura **VIII** se acoplan luego con una variedad de agentes para proporcionar compuestos descritos en este documento. En algunas realizaciones, los ácidos carboxílicos de estructura **VIII** se reaccionan con aminas $R^6-L_2-NH_2$ en presencia de un reactivo de acoplamiento para proporcionar amidas de estructura **IX**. En algunas realizaciones, los ácidos carboxílicos de estructura **VIII** se reaccionan con alcoholes R^6-L_2-OH en presencia de un reactivo de acoplamiento para proporcionar ésteres como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es EDC, DCC, BOP, HATU o similares. En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento se realiza en un disolvente seleccionado de diclorometano, dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida o similares en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina o similares.

50

[0235] En un aspecto, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) se sintetizan como se describe en los Ejemplos.

55

[0236] A lo largo de la memoria descriptiva, los expertos en el campo eligen grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

60

[0237] Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se describen en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999 y Kocienski., *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994, que se incorporan aquí como referencia para dicha divulgación.

Otras formas de compuestos

65

[0238] En un aspecto, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) poseen uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. Los

compuestos presentados en este documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los compuestos y métodos proporcionados en este documento incluyen todos los isómeros *cis*, *trans*, *sin*, *anti*, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z) así como las mezclas apropiadas de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisoméricas, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en este documento. En otra realización, los diastereómeros se separan mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. En otras realizaciones, la separación de estereoisómeros se realiza mediante cromatografía o mediante la formación de sales diastereoméricas y separación mediante recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de las mismas. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. En algunas realizaciones, los estereoisómeros se obtienen por síntesis estereoselectiva.

[0239] Los métodos y composiciones descritas en este documento incluyen el uso de formas amorfas, así como formas cristalinas (también conocidas como polimorfos). En un aspecto, los compuestos descritos en este documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Además, los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad se incluyen en el alcance de la presente descripción. Además, los compuestos descritos en este documento pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en este documento también se consideran divulgadas aquí.

[0240] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el medicamento principal. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral, mientras que los padres no. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. En algunas realizaciones, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad en agua efectiva. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descrito aquí, que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero que luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido en el que el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. En ciertas realizaciones, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente por una o más etapas o procesos a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto.

[0241] En un aspecto, los profármacos están diseñados para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, mejorar el sabor de un fármaco o alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacocinéticos, farmacodinámicos y del metabolismo del fármaco *in vivo*, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, los profármacos de diseño del compuesto son posibles. (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Rooseboom *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 56:53-102, 2004; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 41, 395-407, 2006; T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series).

[0242] En algunos casos, sitios en la porción de anillo aromático de compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) son susceptibles a diversas reacciones metabólicas. Por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras del anillo aromático reducirá, minimizará o eliminará esta ruta metabólica. En realizaciones específicas, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, a modo de ejemplo solamente, un halógeno, o un grupo alquilo.

[0243] En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria se marcan isotópicamente (por ejemplo, con un radioisótopo) u otros medios, que incluyen, pero no se limitan al uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

[0244] Los compuestos descritos en este documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en este documento, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentra generalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno,

carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . En un aspecto, los compuestos marcados isotópicamente descritos en la presente memoria, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. En un aspecto, la sustitución con isótopos tales como deuterio proporciona ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos.

[0245] En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en este documento se metabolizan tras la administración a un organismo que necesita producir un metabolito que luego se usa para producir un efecto deseado, que incluye un efecto terapéutico deseado.

[0246] "Farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se puede administrar a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuando de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

[0247] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) con ácidos. Las sales farmacéuticamente aceptables también se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) con una base para formar una sal.

[0248] Los compuestos descritos en este documento pueden estar formados como, y/o se utilizan como, las sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables incluye, pero no se limita a: (1) sales de adición de ácido, formadas por reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico y similares; o con un ácido orgánico, como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoilo)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptonico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio o calcio) o ion de aluminio. En algunos casos, los compuestos descritos en este documento pueden coordinarse con una base orgánica, tal como, pero sin limitación, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, diciclohexilamina, tris(hidroximetilo)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos en este documento pueden formar sales con aminoácidos tales como, pero sin limitación, arginina, lisina y similares. Las bases inorgánicas aceptables usadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

[0249] Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de las mismas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en este documento pueden prepararse o formarse convenientemente durante los procedimientos descritos en este documento. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados en este documento.

[0250] Compuestos descritos en la presente memoria, tales como compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X), pueden estar en diversas formas, que incluyen, pero no se limitan a, formas amorfas, formas molidas y formas de nanopartículas. Además, los compuestos descritos en este documento incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento de cristales de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos generalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden provocar que domine una única forma de cristal.

Cierta terminología

[0251] A menos que se establezca lo contrario, los siguientes términos usados en esta solicitud, que incluyen la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones siguientes. Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. En esta aplicación, el uso de "o" o "y" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluir" así como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido" no es limitante. Los títulos de las secciones utilizados en este documento son solo para fines de organización y no deben interpretarse como una limitación del tema descrito.

[0252] Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo saturado o el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo insaturado. El resto alquilo, ya sea saturado o insaturado, puede ser ramificado o de cadena lineal. El grupo "alquilo" puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparezca aquí, un rango numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el rango dado, por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el alquilo el grupo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "alquilo" donde no se designa un rango numérico). En un aspecto, el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo, hexilo, alilo, but-2-enilo, but-3-enilo, y similares. En algunas realizaciones, un alquilo es un alquilo C₁-C₆.

[0253] El término "alquileo" se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes mencionados anteriormente puede ser un alquileo por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. En un aspecto, un alquileo es un alquileo C₁-C₁₀. En otra realización, un alquileo es un alquileo C₁-C₆. Grupos alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, y similares.

[0254] Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquilo)O-, donde alquilo es como se define en este documento.

[0255] El término "alquilamina" se refiere al grupo -N(alquilo)_xH_y, donde x e y se seleccionan del grupo x=1, y=1 y x=2, y=0.

[0256] El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizado que contiene 4n+2 π electrones, donde n es un número entero. Los anillos aromáticos se pueden formar a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de diez átomos. Los aromáticos son opcionalmente sustituidos. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo carbocíclico ("arilo", por ejemplo, fenilo) como arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

[0257] El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillo, donde los átomos que forman la cadena principal del anillo son todos átomos de carbono. De este modo, el término distingue los anillos carbocíclicos de los heterocíclicos en los que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente del carbono.

[0258] Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo están formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Todos los grupos están opcionalmente sustituidos. En un aspecto, un arilo es un fenilo o un naftalenilo. En un aspecto, un arilo es un fenilo. En un aspecto, un arilo es un arilo C₆-C₁₀. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monodádico o un dirradical (es decir, un grupo arileno). Ejemplos de arilenos incluyen, pero sin limitación, fenilo-1,2-eno, fenilo-1,3-eno y fenilo-1,4-eno.

[0259] El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico o policíclico alifático, radical no aromático, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Los cicloalquilos se pueden fusionar con un anillo aromático, y el punto de unión es un carbono que no es un átomo de carbono del anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo se seleccionan de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo puede ser un monodádico o un dirradical (es decir, un grupo cicloalquileno, tal como, pero no limitado a, ciclopropan-1,1-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1,1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, ciclohexan-1,4-diilo, cicloheptan-1,1-diilo y similares). En un aspecto, un cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆.

[0260] El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" o "haluro" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

[0261] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos de haluro. En un aspecto, un haloalquilo es un haloalquilo C₁-C₆.

[0262] El término "haloalquilenos" se refiere a un grupo alquilenos en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos de haluro. En un aspecto, un haloalquilenos es un haloalquilenos C₁-C₆.

[0263] El término "fluoroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoroalquilo es un fluoroalquilo C₁-C₆.

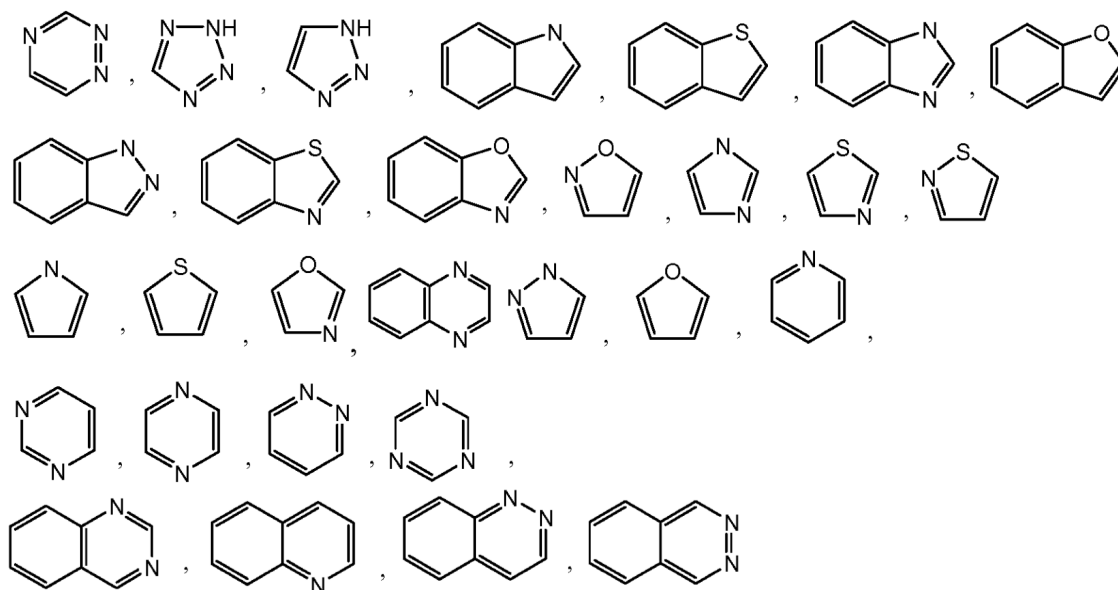
[0264] El término "fluoroalquilenos" se refiere a un alquilenos en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoroalquilenos es un fluoroalquilenos C₁-C₆.

[0265] El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de esqueleto del alquilo se seleccionan de un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno (por ejemplo, -NH-, -N(alquilo)-, azufre, o combinaciones de los mismos. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquilo C₁-C₆.

[0266] El término "heteroalquilenos" se refiere a un grupo alquilenos en el que uno o más átomos de esqueleto del alquilo se seleccionan de un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. En un aspecto, un heteroalquilenos es un heteroalquilenos C₁-C₆. Heteroalquilenos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -OCH₂-, -OCH(CH₃)-, -OC(CH₃)₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -CH₂O-, -CH(CH₃)O-, -C(CH₃)₂O-, -CH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂-, -SCH₂-, -SCH(CH₃)-, -SC(CH₃)₂-, -SCH₂CH₂-, -CH₂S-, -CH(CH₃)S-, -C(CH₃)₂S-, -CH₂CH₂S-, -CH₂SCH₂-, -CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂CH₂SCH₂-, -SO₂CH₂-, -SO₂CH(CH₃)-, -SO₂C(CH₃)₂-, -SO₂CH₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -CH(CH₃)SO₂-, -C(CH₃)₂SO₂-, -CH₂CH₂SO₂-, -CH₂SO₂CH₂-, -CH₂CH₂SO₂CH₂-, -NHCH₂-, -NHCH(CH₃)-, -NHC(CH₃)₂-, -NHCH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH(CH₃)NH-, -C(CH₃)₂NH-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂NHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NHCH₂-, y similares.

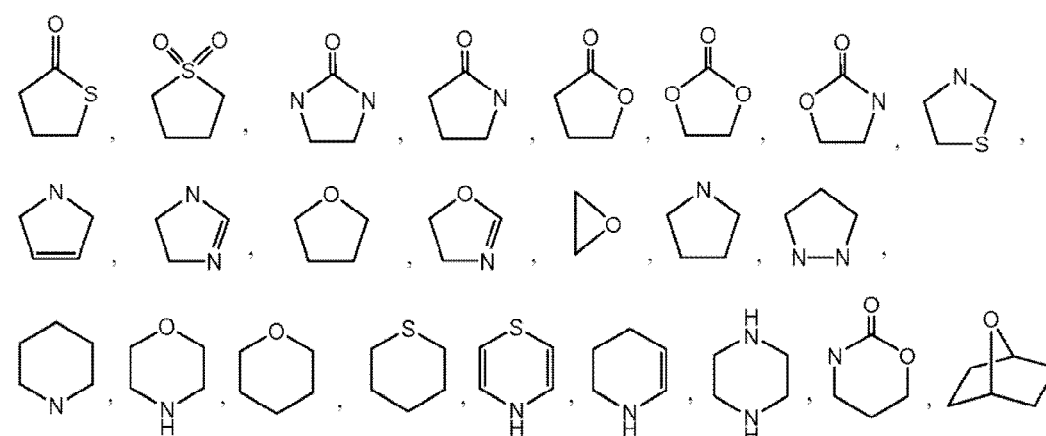
[0267] El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a anillos heteroaromáticos (también conocidos como heteroarilos) y anillos de heterocicloalquilo (también conocidos como grupos heterocíclicos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos en el (los) anillo(s), donde cada heteroátomo en el anillo(s) se selecciona de O, S y N, en donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que cualquier anillo no contenga dos átomos O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos (también conocidos como heterocicloalquilos) incluyen grupos que tienen solo 3 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzocondensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es aziridinilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, treietano, homopiperidinilo, oxepanilo, treyol, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolina-2-ilo, pirrolina-3-ilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiánilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptenilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores pueden estar unidos a C (o enlazados a C) o unidos a N donde sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos a N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos por C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas anulares benzocondensados. Los heterociclos no aromáticos pueden estar sustituidos con uno o dos restos oxo (= O), tales como pirrolidina-2-ona.

[0268] Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



Los heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y furazanilo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-3 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 1-3 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-3 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un heteroarilo C₁-C₉. En algunas realizaciones, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C₁-C₅. En algunas realizaciones, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros. En algunas realizaciones, heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C₆-C₉. Dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo puede ser un monorradicar o un dirradical (es decir, un grupo heteroarileno).

[0269] Un grupo "heterocicloalquilo" o "heteroalíclico" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden fusionarse con un arilo o heteroarilo. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:



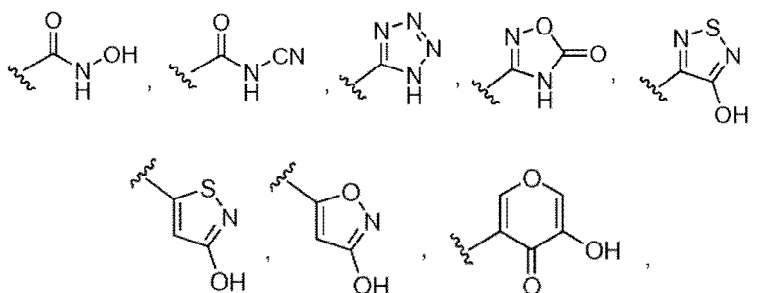
y similares. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo se selecciona de oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e indolinilo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, que incluyen, pero no se limitan a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En un aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₂-C₁₀. En otro aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₄-C₁₀. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0-2

átomos de N, 0-2 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo.

[0270] El término "enlace" o "unión en ángulo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura más grande. En un aspecto, cuando un grupo descrito en este documento es un enlace, el grupo referenciado está ausente, lo que permite que se forme un enlace entre los grupos identificados restantes.

[0271] El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las fracciones químicas son a menudo entidades químicas reconocidas incrustadas o añadidas a una molécula.

[0272] Como se usa en el presente documento, "bioisótero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o resto que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares como un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisósteres de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a,



[0273] El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referenciado puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales individualmente e independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi y amino, que incluyen grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de haluro, -CN, -NO₂, y -L, en la que cada L se selecciona independientemente entre un enlace, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O- o -(alquilenos C₁-C₆)-; y cada R se selecciona de H, alquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, alquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂ alquilo, -C(=O) alquilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo), -S(=O)₂N(alquilo)₂ alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, -S-alquilo, o -S(=O)₂ alquilo. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂ alquilo, -C(=O) alquilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂ alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, y fluoroalcoxi. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂-CH₃, -CF₃, -CH₂-CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -OCF₃. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o dos de los grupos precedentes. En algunas realizaciones, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (acíclico o cíclico, saturado de átomos de carbono insaturados, excluyendo átomos de carbono aromáticos) incluye oxo (= O).

[0274] En ciertas realizaciones, los compuestos presentados en este documento poseen uno o más estereocentros y cada centro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados en este documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los estereoisómeros se obtienen, si se desea, por métodos tales como, síntesis estereoselectiva y/o la separación de estereoisómeros mediante columnas cromatográficas quirales.

[0275] Los métodos y formulaciones descritas en el presente documento incluyen el uso de *N*-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X), así como los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en este documento. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en este documento existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente existen en forma no solvatada.

[0276] El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, tal como se usa en el

presente documento, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado.

[0277] El término "modular" como se usa en el presente documento, significa interactuar con una diana directa o indirectamente a fin de alterar la actividad de la diana, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, para mejorar la actividad de la diana, para inhibir la actividad de la diana, para limitar la actividad de la diana, o para extender la actividad de la diana.

[0278] El término "modulador", como se usa aquí, se refiere a una molécula que interacciona con una diana, ya sea directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista, agonista parcial, un agonista inverso, antagonista, degradante, modulador de tráfico de AR, inhibidor de unión de ADN de AR. En algunas realizaciones, un modulador es un antagonista. En algunas realizaciones, un modulador es un agonista inverso, antagonista, degradador, modulador de tráfico AR y/o un inhibidor de unión a ADN.

[0279] El término "antagonista" como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor de hormona nuclear y posteriormente disminuye la actividad transcripcional inducida por agonista del receptor de hormona nuclear.

[0280] El término "agonista", como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor de hormona nuclear y posteriormente aumenta la actividad transcripcional del receptor de hormona nuclear en ausencia de un agonista conocido.

[0281] El término "agonista inverso" como se usa en este documento, se refiere a un agente pequeño molar que se une a un receptor hormonal nuclear y posteriormente disminuye el nivel basal de la actividad transcripcional del receptor hormonal nuclear que está presente en ausencia de un agonista conocido.

[0282] El término "degradador", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor de hormona nuclear y posteriormente reduce los niveles de proteína en estado estacionario de dicho receptor.

[0283] El término "modulador de tráfico de AR" como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor de hormona nuclear y posteriormente altera la ubicación subcelular normal del receptor interfiriendo con su función y señalización.

[0284] El término "inhibidor de unión a ADN" como se usa en el presente documento, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor de hormona nuclear y posteriormente impide la unión al ADN del receptor interfiriendo de ese modo con su función y señalización.

[0285] El término "dependiente de AR", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades o afecciones que no ocurrirían, o no ocurrirían en la misma medida, en ausencia de receptores de andrógenos.

[0286] El término "mediado por AR", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades o afecciones que pueden ocurrir en ausencia de receptores de andrógenos pero que pueden ocurrir en presencia de receptores de andrógenos.

[0287] "Selectivo" con respecto a los receptores de andrógenos significa que el compuesto se une preferencialmente a los receptores de andrógenos frente a otros receptores nucleares. En algunas realizaciones, un modulador selectivo del receptor de andrógenos se une preferentemente a los receptores de andrógenos y muestra poca, si alguna, afinidad por otros receptores nucleares.

[0288] El término "cáncer" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de forma incontrolada y, en algunos casos, a metástasis (diseminación).

[0289] Los términos "administración conjunta" o similares, como se usan en la presente memoria, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes son administrados por el mismo o diferente vía de administración o en el mismo o diferente tiempo.

[0290] Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o compuesto que se administra que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual se puede determinar usando técnicas, como un estudio de escalamiento de dosis.

[0291] Los términos "potenciar" o "potenciador", como se usan en la presente memoria, significan aumentar o prolongar en potencia o duración un efecto deseado. Por lo tanto, con respecto a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos, el término "mejorar" se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz potenciadora", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

[0292] El término "combinación farmacéutica" como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) y un coagente, ambos se administran a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo intermedios específicos, donde dicha administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Este último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

[0293] Los términos "kit" y "artículo de fabricación" se usan como sinónimos.

[0294] Un "metabolito" de un compuesto descrito en la presente es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado activo biológicamente de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolizado", como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (que incluyen, pero no se limitan a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales un organismo modifica una sustancia particular. Por lo tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductivas, mientras que glucuroniltransferasas de difosfato uridina catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Los metabolitos de los compuestos descritos en este documento se identifican opcionalmente mediante la administración de compuestos a un huésped y el análisis de muestras de tejido del huésped, o mediante la incubación de compuestos con células hepáticas in vitro y el análisis de los compuestos resultantes.

[0295] El término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de mamíferos: humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de Indias, y similares. En una realización, el mamífero es un humano.

[0296] Los términos "tratar", "tratado" o "tratando", como se usan en la presente memoria, incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o condición, por ejemplo, deteniendo el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviando la enfermedad o condición, causando la regresión de la enfermedad o condición, aliviando una condición causada por la enfermedad o condición, o deteniendo los síntomas de la enfermedad o condición ya sea profiláctica y/o terapéuticamente.

Vías de administración

[0297] Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, a modo de ejemplo solamente, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

[0298] En ciertas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento se administra de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Además, en otras realizaciones, el fármaco se administra en un sistema de suministro de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de órgano. En tales realizaciones, los liposomas se dirigen y son captados selectivamente por el órgano. En aún otras realizaciones, el compuesto como se describe en este documento se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada, o en forma de una formulación de liberación intermedia. En aún otras realizaciones, el compuesto descrito en este documento se administra por vía tópica.

Composiciones/formulaciones farmacéuticas

[0299] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Se puede encontrar un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, NY, 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporado aquí como referencia para tal divulgación.

[0300] Composiciones farmacéuticas se proporcionan de acuerdo con las reivindicaciones.

[0301] Se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) y al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se administran como composiciones farmacéuticas en las que un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se mezclan con otros ingredientes activos, como en la terapia de combinación.

[0302] En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas incluyen otras sustancias terapéuticamente valiosas.

[0303] Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) con otros componentes químicos (es decir, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como vehículos, excipientes, aglutinantes, agentes de relleno, agentes de suspensión, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, desintegrantes, dispersantes, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes humectantes, plastificantes, estabilizadores, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes, o una o más de sus combinaciones. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un mamífero.

[0304] Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos pueden usarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

[0305] Las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento se administran a un sujeto mediante vías de administración apropiadas, que incluyen, pero no se limitan a, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, en tramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

[0306] Composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se fabrican de una manera convencional, tal como, a modo de ejemplo solamente, mediante mezcla convencional, disolución, granulación, grageado, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o procesos de compresión.

[0307] Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) como ingrediente activo en forma de ácido libre o de base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen el uso de *N*-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas, fases amorfas, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento existen en forma no solvatada o en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en este documento también se consideran divulgadas aquí.

[0308] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, que incluyen un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se formulan en cualquier forma de dosificación adecuada, que incluye, pero no se limita a, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones, formas de dosificación sólidas orales, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, tabletas, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, iones

de formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

[0309] Las preparaciones farmacéuticas que se administran por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste forzado contienen los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En algunas realizaciones, las cápsulas duras no incluyen ningún otro ingrediente aparte de la cubierta de cápsula y el ingrediente activo. En cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o se suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizadores.

[0310] Todas las formulaciones para administración oral están en dosis adecuadas para tal administración.

[0311] En un aspecto, se preparan formas de dosis orales sólidas mezclando un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) con uno o más de los siguientes: antioxidantes, aromatizantes y materiales de soporte tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

[0312] En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en este documento están en forma de una tableta (que incluye una tableta en suspensión, una tableta de fusión rápida, una tableta de desintegración de mordida, una tableta de desintegración rápida, una tableta efervescente o un comprimido oblongo), una píldora, un polvo, una cápsula, dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación de múltiples partículas, perlas, gránulos. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En aún otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de una tableta. En otras realizaciones, formulaciones farmacéuticas del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) tienen la forma de una cápsula.

[0313] En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, tabletas, tabletas efervescentes y cápsulas, se preparan mezclando partículas de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. La mezcla a granel se subdivide fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. En algunas realizaciones, las dosificaciones unitarias individuales incluyen recubrimientos de película. Estas formulaciones se fabrican mediante técnicas de formulación convencionales.

[0314] Las técnicas de formulación convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación húmeda, o (6) fusión. Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, recubrimiento en cubeta, granulación en estado fundido, granulación, secado por pulverización en lecho fluidizado o recubrimiento (por ejemplo, revestimiento de wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimidos, extrusión y similares.

[0315] En algunas realizaciones, las tabletas incluirán una película que rodea la tableta compotada final. En algunas realizaciones, el revestimiento de película puede proporcionar una liberación retardada del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) de la formulación. En otras formas de realización, los adyuvantes de recubrimiento de película en el cumplimiento del paciente (por ejemplo, revestimientos Opadry® o recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película incluyendo Opadry® típicamente varían de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% del peso del comprimido.

[0316] Se puede preparar una cápsula, por ejemplo, colocando la mezcla en masa de la formulación del compuesto descrito anteriormente, dentro de una cápsula. En algunas realizaciones, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otras realizaciones, las formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas que no son de gelatina, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación se coloca en una cápsula de rociadura, en la que la cápsula se traga entera o la cápsula se abre y el contenido se rocía en los alimentos antes de comer.

[0317] En diversas realizaciones, las partículas del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como una tableta, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegra sustancialmente en menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos o menos de aproximadamente 60 minutos, después de la administración oral, liberando así la formulación en el fluido gastrointestinal.

[0318] En otras realizaciones, un polvo que incluye un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII),

(VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se formula para incluir uno o más excipientes y sabores farmacéuticos. Tal polvo se prepara, por ejemplo, mezclando el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) y excipientes farmacéuticos opcionales para formar una composición de mezcla en masa. Las realizaciones adicionales también incluyen un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla a granel está subdividida uniformemente en envases de dosificación unitaria o unidades de envasado multidosis.

[0319] En otras realizaciones más, también se preparan polvos efervescentes. Las sales efervescentes se han usado para dispersar medicamentos en agua para la administración oral.

[0320] En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas orales farmacéuticas sólidas se formulan para proporcionar una liberación controlada del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X). La liberación controlada se refiere a la liberación del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) a partir de una forma de dosificación en la que se incorpora de acuerdo con un perfil deseado durante un período de tiempo prolongado. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil y perfiles de liberación retardada. En contraste con las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto durante un período prolongado de tiempo de acuerdo con un perfil predeterminado. Dichas velocidades de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente efectivos de agente durante un período de tiempo prolongado y de este modo proporcionar un período más largo de respuesta farmacológica mientras que se minimizan los efectos secundarios en comparación con las formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Tales períodos más largos de respuesta proporcionan muchos beneficios inherentes que no se logran con las preparaciones de liberación inmediata de acción corta correspondientes.

[0321] En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en este documento se formulan como formas de dosificación oral recubiertas entéricas de liberación retardada, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe aquí que utiliza un recubrimiento entérico para afectar la liberación en el intestino delgado o intestino grueso. En un aspecto, la forma de dosificación con recubrimiento entérico es una tableta/molde comprimido o moldeado o extruido (recubierto o no) que contiene gránulos, polvo, gránulos, perlas o partículas del ingrediente activo y/u otros componentes de la composición, que están recubiertos o sin recubrimiento. En un aspecto, la forma de dosificación oral revestida entérica está en forma de una cápsula que contiene gránulos, perlas o gránulos, que incluyen un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) que están recubiertos o no.

[0322] Las técnicas de revestimiento convencionales tales como pulverización o revestimiento se emplean para aplicar revestimientos. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para garantizar que la forma de dosificación oral permanezca intacta hasta que se alcance el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

[0323] En otras realizaciones, los iones de fórmula descritos en este documento se administran usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más impulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retardo controlado o en sitios específicos. Ejemplos de formas de dosificación pulsátil y métodos para su fabricación se describen en la patente de los EE.UU. n^{os} 5.011.692, 5.017.381, 5.229.135, 5.840.329, y 5.837.284. En una realización, la forma de dosificación pulsátil incluye al menos dos grupos de partículas (es decir, multiparticulados) que contienen cada uno la formulación descrita en este documento. El primer grupo de partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) tras la ingestión por un mamífero. El primer grupo de partículas puede estar sin revestir o incluir un recubrimiento y/o sellador. En un aspecto, el segundo grupo de partículas comprende partículas recubiertas. El recubrimiento en el segundo grupo de partículas proporciona un retraso de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas después de la ingestión antes de la liberación de la segunda dosis. Revestimientos adecuados para composiciones farmacéuticas se describen en este documento o son conocidos en la técnica.

[0324] En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) y al menos un agente dispersante o agente de suspensión para la administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para la suspensión, y al mezclarse con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

[0325] En un aspecto, las formas de dosificación de formulación líquida para administración oral están en forma de suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero no se limita a, dispersiones orales acuosas, emulsiones, soluciones, elixires, geles y jarabes farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2^a Ed., Págs. 754-757 (2002). Además de las partículas del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X), las formas de dosificación líquidas incluyen aditivos, tales como: (a) agentes disgregantes; (b) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes potenciadores de la viscosidad, (f) al menos un agente edulcorante y (g) al menos un agente aromatizante. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas pueden incluir adicionalmente un inhibidor cristalino.

[0326] Formulaciones bucales que incluyen un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se administran usando una variedad de formulaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a la patente de los EE.UU. n^{os} 4.229.447, 4.596.795, 4.755.386, y 5.739.136. Además, las formas de dosificación bucales descritas en la presente memoria pueden incluir además un vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, pastillas o geles formulados de una manera convencional.

[0327] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se preparan como formas de dosificación transdérmicas. En una realización, las formulaciones transdérmicas descritas en la presente memoria incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X); (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. En algunas realizaciones, las formulaciones transdérmicas incluyen componentes adicionales tales como, pero sin limitación, agentes gelificantes, cremas y bases de pomadas, y similares. En algunas realizaciones, la formulación transdérmica incluye además un material de refuerzo tejido o no tejido para potenciar la absorción y evitar la eliminación de la formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas en este documento pueden mantener un estado saturado o sobresaturado para promover la difusión en la piel.

[0328] En un aspecto, las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de los compuestos descritos en este documento emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipófilas o tamponadas, soluciones acuosas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. En un aspecto, dichos parches se construyen para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos. Además, la administración transdérmica de los compuestos descritos en la presente memoria puede realizarse por medio de parches iontoforéticos y similares. En un aspecto, los parches transdérmicos proporcionan administración controlada del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X). En un aspecto, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a un ritmo controlado y predeterminado sobre un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

[0329] En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se formula en una composición farmacéutica adecuada para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa. En un aspecto, las formulaciones adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cremofor y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea también contienen aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispensadores. La prevención del crecimiento de microorganismos puede garantizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. En algunos casos, es deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

[0330] Para inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en este documento se formulan en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes apropiados a la barrera a permear. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas, preferiblemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes son conocidos.

[0331] Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. La composición farmacéutica descrita en este documento puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos aceitosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En un aspecto, el ingrediente activo está en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

[0332] En ciertas realizaciones, se pueden emplear sistemas de administración para compuestos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente pueden incluir también un polímero mucoadhesivo, seleccionado de entre, por ejemplo,

carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextran.

[0333] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden administrarse por vía tópica y pueden formularse en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicinales, bálsamos, cremas o ungüentos. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

[0334] En una realización, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) se usan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones en un mamífero que se beneficiarían de la inducción de la actividad del receptor de andrógenos. Los métodos para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en este documento en un mamífero que necesita dicho tratamiento implican la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito activo, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente efectivas para dicho sujeto.

[0335] En ciertas realizaciones, las composiciones que contienen el (los) compuesto(s) descrito(s) en este documento se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades efectivas para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o condición, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los medicamentos, y el criterio del médico tratante. Las cantidades terapéuticamente efectivas se determinan opcionalmente por métodos que incluyen, pero no se limitan a, un ensayo clínico de aumento de la dosis.

[0336] En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en este documento se administran a un paciente susceptible o en peligro de una enfermedad, trastorno o afección particular. Tal cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente efectiva". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud, peso y similares del paciente. Cuando se usa en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, terapia previa, estado de salud del paciente y respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante. En un aspecto, los tratamientos profilácticos incluyen la admisión a un mamífero, que previamente experimentó al menos un síntoma de la enfermedad que se está tratando y está actualmente en remisión, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) para prevenir el retorno de los síntomas de la enfermedad o condición.

[0337] En ciertas realizaciones en las que la condición del paciente no mejora, en la discreción del médico la administración de los compuestos se realiza crónicamente, es decir, durante un período prolongado de tiempo, incluyendo a lo largo de la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de otro modo controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente.

[0338] En ciertas realizaciones en las que el estado del paciente mejora, la dosis de fármaco que se administra puede reducirse temporalmente o temporalmente suspenderse durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). En realizaciones específicas, la duración del descanso del medicamento es de entre 2 días y 1 año, incluso a modo de ejemplo solamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días o más de 28 días. La reducción de la dosis durante un descanso del medicamento es, a modo de ejemplo solamente, entre 10% y 100%, incluyendo a modo de ejemplo solo 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95 % y 100%.

[0339] Una vez que ha ocurrido la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, en realizaciones específicas, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se reduce, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se retiene la enfermedad, trastorno o estado mejorado. En ciertas realizaciones, sin embargo, el paciente requiere tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

[0340] La cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso, sexo) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, pero puede sin embargo determinarse de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que se está tratando y el sujeto o huésped que se está tratando.

[0341] En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento humano en adultos están típicamente en el

intervalo de 0,01 mg-5.000 mg por día. En un aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto son de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg por día. En una realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[0342] En una realización, las dosificaciones diarias apropiadas para el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) descritas en este documento son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg por peso corporal. En realizaciones específicas, una dosificación diaria indicada en un mamífero grande, que incluye, pero no se limita a, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg, administrada convenientemente en dosis divididas, que incluyen, pero no se limitan a, hasta cuatro veces al día. En una realización, la dosificación diaria se administra en forma de liberación prolongada. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 500 mg de ingrediente activo. En otras realizaciones, la dosificación diaria o la cantidad de activo en la forma de dosificación son inferiores o superiores a los intervalos indicados en la presente memoria, en función de una serie de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual. En diversas realizaciones, las dosificaciones diarias y unitarias se alteran dependiendo de una serie de variables que incluyen, pero no se limitan a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o condición que se trata, y el juicio del profesional.

[0343] La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero no limitado a, la determinación de la LD₅₀ y la ED₅₀. La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. En ciertas realizaciones, los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se usan para formular el intervalo de dosificación diaria terapéuticamente eficaz y/o la cantidad de dosificación unitaria terapéuticamente eficaz para su uso en mamíferos, incluidos seres humanos. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria de los compuestos descritos en este documento se encuentra dentro de una gama de concentraciones de circulación que incluye la ED₅₀ con una toxicidad mínima. En ciertas realizaciones, el intervalo de dosificación diario y/o la cantidad de dosificación unitaria varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada.

Tratamientos combinados

[0344] En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) en combinación con otro agente terapéutico.

[0345] En una realización, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria se potencia mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global). para el paciente se mejora). O, en algunas realizaciones, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa administrando uno de los compuestos descritos en este documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico.

[0346] En una realización específica, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se coadministra con un segundo agente terapéutico, en el que el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) y el segundo agente terapéutico modula diferentes aspectos de la enfermedad, trastorno o condición que se trata, proporcionando de ese modo un mayor beneficio general que la administración de cualquier agente terapéutico solo.

[0347] En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se trate, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

[0348] En ciertas realizaciones, se utilizarán diferentes dosis terapéuticamente efectivas de los compuestos descritos en la presente invención para formular composiciones farmacéuticas y/o en regímenes de tratamiento cuando los compuestos descritos en este documento se administran en combinación con uno o más agentes adicionales, tales como fármaco terapéuticamente eficaz adicional, un adyuvante o similar. Las dosificaciones terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para uso en regímenes de tratamiento combinados se pueden determinar por medios similares a los expuestos anteriormente en este documento para los propios principios activos. Además, los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria engloban el uso de la dosificación metronómica, es decir, que proporcionan dosis más bajas y más frecuentes con el fin de minimizar los efectos secundarios tóxicos. En algunas realizaciones, un régimen de tratamiento de combinación abarca regímenes de tratamiento en los que la administración de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se inicia antes, durante o después del tratamiento con un segundo agente descrito en este documento, y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de la terminación del tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamientos en los que

un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) y el segundo agente que se usa en combinación se administra simultáneamente o en diferentes momentos y/o en intervalos decrecientes o crecientes durante el período de tratamiento. El tratamiento combinado incluye tratamientos periódicos que comienzan y terminan varias veces para ayudar con el manejo clínico del paciente.

[0349] Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la(s) afección(es) para la(s) que se busca alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen la enfermedad, trastorno o afección que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto. Por lo tanto, en algunos casos, el régimen de dosificación realmente empleado varía y, en algunas realizaciones, se desvía de los regímenes de dosificación expuestos en este documento.

[0350] Para las terapias de combinación descritas aquí, las dosificaciones de los compuestos coadministrados varían dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se está tratando, etc. En realizaciones adicionales, cuando se coadministra con uno o más de otros agentes terapéuticos, el compuesto proporcionado en este documento se administra simultáneamente con el uno o más agentes terapéuticos diferentes, o secuencialmente.

[0351] En las terapias combinadas, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en este documento) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos son, a modo de ejemplo solamente, proporcionados en una única forma unificada o en múltiples formas (por ejemplo, como una sola píldora o como dos píldoras separadas). En una realización, uno de los agentes terapéuticos se administra en dosis múltiples, y en otro, dos (o más si están presentes) se administran en dosis múltiples. En algunas realizaciones de administración no simultánea, el tiempo entre las dosis múltiples varía de más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los métodos de combinación, las composiciones y las formulaciones no están limitadas al uso de solo dos agentes; el uso de combinaciones terapéuticas múltiples también está previsto.

[0352] Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X), así como terapias de combinación que incluyen compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X), se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y varía el tiempo de administración de la composición que contiene un compuesto. Por lo tanto, en una realización, los compuestos descritos en este documento se usan como profiláctico y se administran continuamente a sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. En otra realización, los compuestos y composiciones se administran a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. En realizaciones específicas, un compuesto descrito en este documento se administra tan pronto como sea posible después de que se detecta o se sospecha el comienzo de una enfermedad o afección, y durante un período de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad. En algunas realizaciones, la longitud requerida para el tratamiento varía, y la longitud del tratamiento se ajusta para adaptarse a las necesidades específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en realizaciones específicas, un compuesto descrito en este documento o una formulación que contiene el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años.

Agente ejemplar para uso en terapia de combinación

[0353] En algunas realizaciones, los métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes del receptor de andrógenos o del receptor de andrógenos, tales como trastornos proliferativos, incluyendo cáncer, comprenden la administración a un mamífero de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) en combinación con al menos un agente adicional seleccionado, a modo de ejemplo solamente, alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilado o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarrubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, taxol, temozolomida, tioguanina o clases de medicamentos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones como interferón alfa, mostazas nitrogenadas como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecan o potecan, inhibidores de cinasa de tirosina tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar los signos o síntomas inducidos por tal terapia que incluyen al lopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol.

[0354] En un aspecto, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se administra o se formula en combinación con uno o más agentes anticancerosos. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes anticancerosos son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes anticancerosos incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes: gosipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido transretinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, todo trans ácido transretinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib, geldanamycin, 17-N-Alilamino-17-Demetoxigeldanamycin (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, paclitaxel y análogos de paclitaxel. También se ha demostrado que los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como una característica de estructura común tienen la

capacidad de detener células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en este documento.

[0355] Otros ejemplos de agentes anticancerosos para uso en combinación con los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) incluyen inhibidores de señalización de proteína quinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; Inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (p. ej., rituxan).

[0356] Otros agentes anticancerosos para uso en combinación con los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) incluyen uno o más de los siguientes: abiraterona, adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; acodazol hidroclicloruro; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimidina; amsacrina; anastrozol; antramycin; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidroclicloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; sodio brequinar; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesin; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; daunorrubicina clorhidrato; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidroclicloruro de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; sodio de fosfato de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato etopósido; etoprina; hidroclicloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; sodio de fostriecina; gemcitabina; hidroclicloruro de gemcitabina; hidroxiurea; hidroclicloruro de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleuquina I1 (que incluye interleucina II recombinante o rL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidroclicloruro de liarozol; sodio de lometrexol; lomustina; clorhidrato de loxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; sodio de metotrexato; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidroclicloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamycin; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomycin; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; hidroclicloruro de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; sparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; sodio de tecogalan; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiampirina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidroclicloruro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vidpidina; sulfato de vinilo; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

[0357] Otros agentes anticancerosos para su uso en combinación con los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), alquilsulfonatos (p. ej., busulfan), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, etc.) o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

[0358] Ejemplos de productos naturales para uso en combinación con los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido), antibióticos (p. ej., daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa) o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

[0359] Ejemplos de agentes alquilantes para uso en combinación con los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) incluyen, pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos (decarbazona, etc.).

[0360] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) se usan para tratar el cáncer en combinación con: un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), un antiandrógeno (p. ej., bicalutamida, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (p. ej., leuprolida).

[0361] Otros agentes que pueden usarse en los métodos y composiciones descritas en este documento para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboblat), antracenodiona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxíurea), derivado de hidrazina de metilo (p. ej., procarbazona), supresor de la corteza suprarrenal (p. ej., mitotano, aminoglutetimida).

[0362] Los ejemplos de agentes anticancerosos que actúan deteniendo células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados incluyen sin limitación los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: erbulozol, dolastatina 10, isetionato de mivobulina, vincristina, NSC-639829, discodermolida, ABT-751, altorirtinas (como altorirtina A y altorirtina C), espongistatinas (como espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9), hidrocloreto de cemadotina, epotilonas (como epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, epotilona E, epotilona F, epotilona B N-óxido, epotilona A N-óxido, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B, 21-hidroxiopotilona D, 26-fluoroepotilona, auristatina PE, soblidotina, sulfato de vincristina, criptoficina 52, vitilevuamida, tubulisina A, canadensol, centaureidina, oncodicina A1 fijianolida B, laulimalida, narcosina, naspapina, hemiasterlina, acetilacetato de vanadoceno, eleonobinas de indanocina (como desmetiloleuterobina, desacetiloleuterobina, isoeleuterobina A, y Z-eleuterobina), caribaeosido, caribaeolina, halicondrina B, diazonamida A, taccalonolida A, diozostatina, (-)-fenilhistina, mioseverina B, sodio de fosfato de resverastatina.

[0363] En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se coadministra con agentes trombolíticos (p. ej., alteplasa anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa o activador del plasminógeno tisular), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatran (p. ej., etexilato de dabigatran), inhibidores de factor Xa (p. ej., fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065a, otamixabán, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran o BIBR 1048.

[0364] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se usa en combinación con agentes antieméticos para tratar náuseas o vómitos, que pueden resultar del uso de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X), agente(s) anticanceroso(s) y/o terapia de radiación.

[0365] Los agentes antieméticos incluyen, pero no se limitan a: antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT₃ (como ondansetrón, granisetron, tropisetron, palonosetrón y zatisetron), agonistas del receptor GABA_B (como baclofeno), corticosteroides (como dexametasona, prednisona, prednisolona u otros), antagonistas de la dopamina (como, pero sin limitarse a, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida), antihistamínicos (antagonistas de los receptores de histamina H₁, tales como no limitado a, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina, hidroxicina), cannabinoides (como cannabis, marinol, dronabinol, entre otros) (entre otros, trimetobenzamida, jengibre, emetrol, propofol).

[0366] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se usa en combinación con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Tal agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador continuo del receptor de la eritropoyesis (tal como epoetina- α).

[0367] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se usa en combinación con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Los ejemplos de agentes útiles en el tratamiento de neutropenia incluyen, pero no se limitan a, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y la función de neutrófilos tales como un factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

[0368] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se administra con corticosteroides. Los corticosteroides incluyen, pero no están limitados a: betametasona, prednisona, alclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, clprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, flucorolona, fludrocortisona, fludroxycortida, flumetasona, flunisolid, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, flucortina, flucortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednido, fluticasona, formocortal, halcinonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, butepato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisona/prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona y ulobetasol.

[0369] En una realización, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se administra a un mamífero en combinación con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE incluyen, pero no están limitados a: aspirina, ácido salicílico, ácido genticico, salicilato de magnesio de colina, salicilato de colina, salicilato de magnesio de colina, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, flurobiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naftona, ketolorac, ketorolaco trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, meclofenamato, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, inhibidores específicos de la

COX-2 (como, entre otros, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502, JTE-522, L-745,337 y NS398).

[0370] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) y (X) son coadministrados con analgésicos.

[0371] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se usa en combinación con terapia por irradiación (o radioterapia). La radioterapia es el tratamiento del cáncer y otras enfermedades con radiación ionizante. La radioterapia se puede usar para tratar tumores sólidos localizados, como cánceres de piel, lengua, laringe, cerebro, mama, próstata, colon, útero y/o cuello uterino. También se puede usar para tratar la leucemia y el linfoma (cánceres de las células productoras de sangre y del sistema linfático, respectivamente).

[0372] Una técnica para suministrar radiación a las células cancerosas consiste en colocar los implantes radioactivos directamente en un tumor o cavidad corporal. Esto se llama radioterapia interna (la braquiterapia, la irradiación intersticial y la irradiación intracavitaria son tipos de radioterapia interna). Usando radioterapia interna, la dosis de radiación se concentra en un área pequeña y el paciente permanece en el hospital por unos días. La radioterapia interna se utiliza con frecuencia para los cánceres de la lengua, el útero, la próstata, el colon y el cuello uterino.

[0373] El término "radioterapia" o "radiación ionizante" incluyen todas las formas de radiación, incluyendo, pero no limitados a radiación α , β , γ y la luz ultravioleta.

Kits/Artículos de fabricación

[0374] Para uso en las aplicaciones terapéuticas descritas aquí, los kits y artículos de fabricación también se describen en el presente documento. Dichos kits pueden comprender un portador, paquete o contenedor que está compartimentalizado para recibir uno o más contenedores tales como viales, tubos y similares, cada uno de los contenedores que comprende uno de los elementos separados para ser usados en un método descrito aquí en. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los contenedores están formados a partir de cualquier material aceptable que incluye, por ejemplo, vidrio o plástico.

[0375] Por ejemplo, el/los contenedor(es) puede(n) comprender uno o más compuestos descritos en este documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe aquí. El (los) recipiente(s) opcionalmente tiene(n) un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta identificadora o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

[0376] Un kit comprenderá típicamente uno o más recipientes, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseable desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito aquí. Los ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas de portador, paquete, contenedor, vial y/o tubo que enumeran los contenidos y/o las instrucciones de uso, y los prospectos con instrucciones de uso. También se incluirá típicamente un conjunto de instrucciones.

[0377] Una etiqueta puede estar en o asociarse con el contenedor. Una etiqueta puede estar en un contenedor cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta se adjuntan, se moldean o se graban en el propio contenedor; una etiqueta puede asociarse con un contenedor cuando se encuentra dentro de un receptáculo o soporte que también contiene el contenedor, por ejemplo, como un prospecto. Se puede usar una etiqueta para indicar que los contenidos se deben usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar instrucciones de uso de los contenidos, como en los métodos descritos en este documento.

EJEMPLOS

[0378] Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos.

Síntesis de compuestos

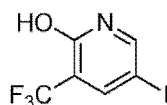
INTERMEDIO 1

5-Amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

Paso 1: 5-Iodo-3-(trifluorometilo)piridina-2-ol

[0379]

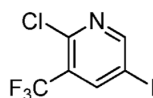
5



10 **[0380]** Una mezcla de 5-yodo-3-(trifluorometilo)piridina-2-ol (21,4 g, 0,13 mmol) y NIS (29,5 g, 0,13 mmol) en
 acetonitrilo (300 ml) se calentó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se
 añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido que precipitó se separó por filtración y el acetonitrilo
 se eliminó a vacío. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron
 15 con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a
 sequedad para proporcionar 24 g de 5-yodo-3-(trifluorometilo)piridina-2-ol como un sólido amarillo. ¹H RMN (300
 MHz, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Paso 2: 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometilo)piridina

20 **[0381]**



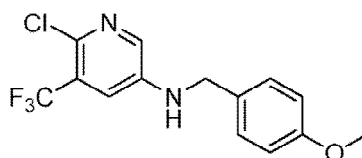
25

[0382] Una mezcla de 5-yodo-3-(trifluorometilo)piridina-2-ol (53 g, 0,18 mmol) y POCl₃ (67 ml, 0,73 mmol) en DMF
 (50 ml) se calentó a 110°C durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió
 lentamente en un baño de hielo/agua. El sólido marrón se filtró y se lavó con agua. A continuación se disolvió en
 30 DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (2x), se secó sobre sulfato de sodio y se
 concentró a sequedad para proporcionar 47 g de 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometilo)piridina como un sólido amarillo
 pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, 1H), 8,29 (d, 1H).

Paso 3: 6-Cloro-N-(4-metoxibencilo)-5-(trifluorometilo)piridina-3-amina

35

[0383]



40

45

[0384] Un baño de aceite se precalentó a 130°C. Una mezcla de 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometilo)piridina (47 g,
 152,8 mmol), (4-metoxifenilo)metanamina (23,8 mL, 183,4 mmol), Xantphos (2,6 g, 4,58 mmol) y NaOtBu (22 g,
 229,2 mmol) en tolueno (500 ml) se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujaba nitrógeno durante 5
 minutos. A continuación se añadió Pd₂(dba)₃ (2,8 g, 3,05 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante
 50 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de
 celite se lavó con tolueno y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc, la capa orgánica se
 lavó con agua (4x), y luego se evaporó a sequedad. El aceite oscuro obtenido se disolvió en DCM y se añadieron
 hexanos con agitación hasta que precipitó un sólido marrón. El sólido marrón se filtró, se lavó con hexanos y se secó
 para proporcionar 38,8 g (80%) de 6-cloro-N-(4-metoxibencilo)-5-(trifluorometilo)piridina-3-amina como un sólido
 55 marrón. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,29 (d,
 2H), 3,73 (s, 3H). El filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de
 EtOAc/Hexanos para proporcionar 4 g adicionales de 6-cloro-N-(4-metoxibencilo)-5-(trifluorometilo)piridina-3-amina
 como un sólido naranja (Rendimiento total: 42,8 g).

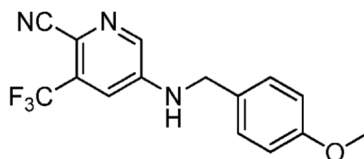
Paso 4: 5-((4-Metoxibencilo)amino)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

60

[0385]

65

5



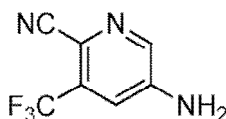
10 **[0386]** Se precalentó un baño de aceite a 180°C. Una mezcla de 6-cloro-N-(4-metoxibencilo)-5-(trifluorometilo)piridina-3-amina (19,45 g, 61,55 mmol), Zn(CN)₂ (8,7 g, 73,86 mmol) y dppf (6,8 g, 12,31 mmol) en DMF (250 ml) se agitó a temperatura ambiente mientras que se burbujeaba nitrógeno durante 5 minutos. A continuación se añadió Pd₂(dba)₃ (2,8 g, 3,07 mmol, 0,05 ec.) y la mezcla de reacción se colocó en el interior del

15 baño de pre-calentado. La temperatura del baño bajó a 160°C. La mezcla comenzó a refluir cuando la temperatura del baño alcanzó 170°C (tarda 20 min). Reflujo durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de celite se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó usando un rotovap conectado a una bomba aspiradora alta. El residuo negro se repartió entre EtOAc y agua. Se precipitó un sólido naranja (subproducto de dppf) y se filtró y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El residuo negro se disolvió en DCM y se cargó en un tapón de gel de sílice. El tapón se lavó con DCM (para eliminar algunas de las impurezas que eluyen rápidamente) seguido de EtOAc/hexanos 1:1 (para mover el deseado). Las fracciones que contienen lo deseado se combinaron, se evaporaron a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de EtOAc/hexanos para proporcionar 15 g de 5-((4-metoxibencilo)amino)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como residuo oleoso espeso rojizo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,31 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,41 (d, 2H), 3,73 (s, 3H).

25

Paso 5: 5-Amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

30 **[0387]**



35

[0388] Se recogió 5-((4-Metoxibencilo)amino)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (15 g, 49,02 mmol) en DCM (30 ml) y se añadió TFA (50 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h (hasta que se hizo mediante LC-MS). El disolvente y TFA se eliminaron a vacío y se añadió MeOH al residuo. El sólido beige que no era soluble en MeOH se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre EtOAc y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó dos veces más con un bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y hexanos con agitación hasta que precipitó un sólido amarillo. Este sólido se filtró y se lavó con hexanos para proporcionar 7,2 g de 5-amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,99 (sa, 2H).

40

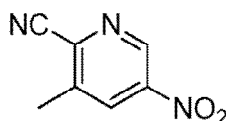
45

INTERMEDIO 2

50 **5-Amino-3-metilpicolinonitrilo**

Paso 1: 3-Metilo-5-nitropicolinonitrilo

55 **[0389]**



60

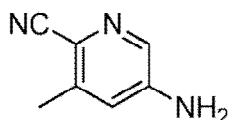
[0390] Se añadió lentamente una mezcla de nitrato de tetrabutilamio (17 g, 55,1 mmol) y anhídrido trifluoroacético (7,6 ml, 55,1 mmol) en DCM (50 ml) a una solución enfriada (0°C) de 3-metilpicolinonitrilo (5 g, 42,4 mmol) en DCM (100 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 días (la temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente). Se

65

añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Las dos capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de EtOAc/hexanos para proporcionar 2,9 g de 3-Metilo-5-nitropicolinonitrilo como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 2,64 (s, 3H).

Paso 2: 5-Amino-3-metilpicolinonitrilo

[0391]



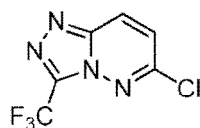
[0392] Una mezcla de 3-metilo-5-nitropicolinonitrilo (2,9 g, 17,8 mmol) y Pd/C (cat.) en MeOH (60 ml) se hidrogenó durante la noche con un globo de hidrógeno. El Pd/C se eliminó a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 2,2 g de 5-amino-3-metilpicolinonitrilo como un sólido verdoso. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

INTERMEDIO 3

3-(Trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-6-amina

Paso 1: 6-Cloro-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

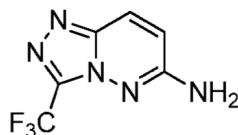
[0393]



[0394] Una mezcla de 3-cloro-6-hidrazinilpiridazina (3,3 g, 22,8 mmol) en TFA (60 mL) se calentó a 85°C durante 18h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el TFA se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre DCM y bicarbonato sódico acuoso saturado y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (3x), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para proporcionar 2,8 g de 6-cloro-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina como un sólido beige. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Paso 2: 3-(Trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-6-amina

[0395]

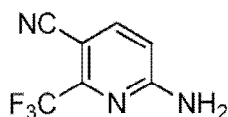


[0396] Una mezcla de 6-cloro-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (1,14 g, 5,1 mmol) e hidróxido de amonio (10 ml) en THF (10 ml) se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x), los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar 1 g de 3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-6-amina como un sólido beige. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (d, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,97 (d, 1H).

INTERMEDIO 4

6-Amino-2-(trifluorometilo)nicotinonitrilo

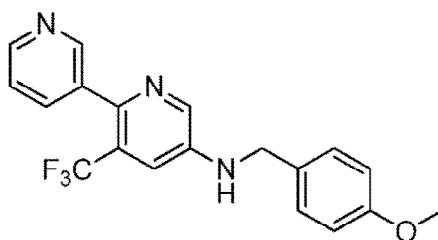
[0397] □



[0398] Una mezcla de 5-bromo-6-(trifluorometilo)piridina-2-a mina (3,0 g, 12,3 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,81 g, 6,9 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,57 g, 0,6 mmol) y Xantphos (0,72 g, 1,2 mmol) en DMA (12 ml) se colocó en un tubo sellado. La mezcla se desgasificó con argón y se agitó a 160°C durante 20 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos 3:1 para proporcionar 1,9 g de 6-amino-2-(trifluorometilo)nicotinonitrilo como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H), 6,67 (d, 1H).

INTERMEDIO 5**3-(Trifluorometilo)-[2,3'-bipiridina]-5-amina****Paso 1: N-(4-Metoxibencilo)-3-(trifluorometilo)-[2,3'-bipiridina]-5-amina**

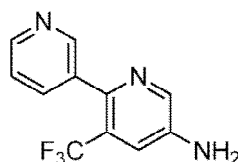
[0399] □



[0400] A una solución de 6-cloro-N-(4-metoxibencilo)-5-(trifluorometilo)piridina-3-amina (Intermedio 1, Paso 3, 1,2 g, 3,8 mmol) y 3-(dietilbutilo)piridina (0,613 g, 4,17 mmol) en 1,4-dioxeno (100 ml) se añadió K_3PO_4 (2,52 g, 9,48 mmol). La mezcla se desgasificó luego se barrió con nitrógeno antes de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (173 mg, 0,02 mmol) y Xantphos (0,218 mg, 0,04 mmol) se añadieron. La mezcla se calentó a 105°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/PE = 1/para proporcionar 1 g de N-(4-metoxibencilo)-3-(trifluorometilo)-[2,3'-bipiridina]-5-amina.

Paso 2: 3-(Trifluorometilo)-[2,3'-bipiridina]-5-amina

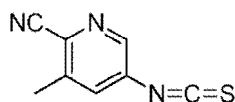
[0401] □



[0402] El compuesto del título se sintetizó como se describe para Intermedio 1, Paso 5 usando N-(4-metoxibencilo)-3-(trifluorometilo)-[2,3'-bipiridina]-5-amina como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,05 (s, 2H).

INTERMEDIO 6 (Isotiocianato método A)**5-isotiocianato-3-metilpicolinonitrilo**

[0403]

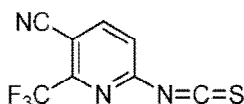


[0404] Se añadió tiofosgeno (0,24 ml, 3,1 mmol) a una solución bifásica agitada de 5-amino-3-metilpicolinonitrilo (Intermedio 2, 275 mg, 2,07 mmol) en CHCl_3 (6 mL)/agua (10 mL) y se agitó la mezcla naranja resultante a temperatura ambiente durante la noche. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (2x), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para proporcionar 300 mg de 5-isotiocianato-3-metilpicolinonitrilo como un sólido naranja. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 2,5 (s, 3H).

INTERMEDIO 7

6-Isotiocianato-2-(trifluorometilo)nicotinonitrilo

[0405]

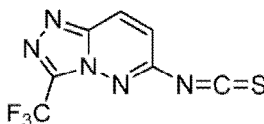


[0406] Una mezcla de 6-amino-2-(trifluorometilo)nicotinonitrilo (648 mg, 3,5 mmol) y tiofosgeno (0,4 ml, 5,2 mmol) en DCE (8 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM/agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (2x), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para proporcionar 521 mg de 6-isotiocianato-2-(trifluorometilo)nicotinonitrilo (70% de pureza) como un aceite marrón. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, 1H), 7,93 (d, 1H).

INTERMEDIO 8

6-Isotiocianato-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

[0407]

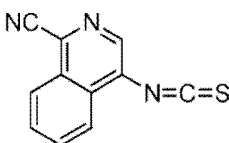


[0408] Se añadió tiofosgeno (1 ml, 12,7 mmol) a una solución de 3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-6-amina (860 mg, 4,23 mmol) en piridina (10 ml) y THF (15 ml) y la mezcla oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla oscura se repartió entre EtOAc y 1M HCl. La capa orgánica se lavó con 1M HCl (2x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar 545 mg (60% de pureza) de 6-isotiocianato-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina como un sólido púrpura oscuro. LC MS $[\text{M}+1]^+$ 278,5 (Aducto OMe).

INTERMEDIO 9 (Isotiocianato método B)

4-isotiocianatoisoquinolina-1-carbonitrilo

[0409]



[0410] Se agitó una mezcla de 4-aminoisoquinolina-1-carbonitrilo (500 mg, 2,95 mmol) y tiofosgeno (0,34 ml, 4,44 mmol) en DMA (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron

con una solución saturada de bicarbonato sódico (2x), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para proporcionar 553 mg de 4-isotiocianatoisoquinolina-1-carbonitrilo como un aceite naranja. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,12 (td, 1H), 8,05 (td, 1H).

- 5 **[0411] INTERMEDIOS DE ISOTIOCIANATO 10-16** se sintetizaron a partir de las aminas apropiadas (las aminas se comercializaron, se sintetizaron en la sección de intermedios, o se sintetizaron a partir de procedimientos publicados) de acuerdo con las condiciones indicadas (véase notas a pie de página).

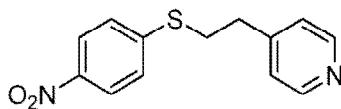
	Intermedio #	Nombre	Estructura
10	10 ^a	5-isotiocianato-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo	
15	11 ^a	3-cloro-5-isotiocianatopicolinonitrilo	
20	12 ^a	5-isotiocianato-3-metoxipicolinonitrilo	
25	13 ^a	5-Isotiocianatoquinolina-8-carbonitrilo	
30	14 ^a	6-Isotiocianatoimidazo[1,2-a]piridina	
35	15 ^a	5-Isotiocianato-3-(trifluorometilo)-2,3'-bipiridina	
	16 ^b	4-Isotiocianatopirazolo[1,5-a]piridina-7-carbonitrilo	
	^a Método de isotiocianato A, ^b Método de isotiocianato B		

INTERMEDIO 17

4-((2-(piridina-4-ilo)etilo)sulfonilo)anilina

Paso 1: 4-(2-((4-nitrofenilo)tio)etilo)piridina

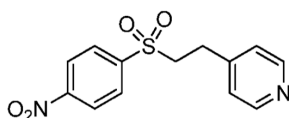
[0412]



[0413] Se refluxo una mezcla de 2-(piridina-4-ilo)etanotiol (3,84 g, 21,8 mmol, 4-fluoro-1-nitrobenceno (6,12 g, 43,3 mmol), y K_2CO_3 (9,0 g, 65,1 mmol) en acetonitrilo (150 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE = 1/1) para proporcionar 2,0 g de 4-(2-((4-nitrofenilo)tio)etilo)piridina como un sólido amarillo claro ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

Paso 2: 4-(2-((4-Nitrofenilo)sulfonilo)etilo)piridina

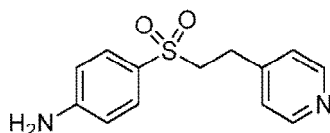
[0414]



[0415] H₂O₂ (30%, 5 mL) se añadió gota a gota a una solución de 4-(2-((4-nitrofenilo)tio)etilo)piridina (338 mg, 1,30 mmol) en ácido acético (20 mL) se calentó a 60°C y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla se vertió en un Na₂CO₃ sat. (100 mL) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/PE = 1/3) para proporcionar 270 mg de 4-(2-((4-nitrofenilo)sulfonilo)etilo)piridina como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, 2H), 8,42 (dd, 2H), 7,13 (dd, 2H), 7,08 (d, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H).

Paso 3: 4-((2-(piridina-4-ilo)etilo)sulfonilo)anilina

[0416]



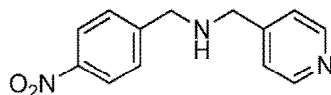
[0417] Una mezcla de 4-(2-((4-nitrofenilo)sulfonilo)etilo)piridina (210 mg, 0,76 mmol) y 10% de Pd/C (100 mg) en EtOH (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de H₂ (globo). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 1/50) para proporcionar 100 mg de 4-((2-(piridina-4-ilo)etilo)sulfonilo)anilina como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,23 (sa, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H).

INTERMEDIO 18

4-((Metilo(piridina-4-ilmetilo)amino)metilo)anilina

Paso 1: N-(4-Nitrobencilo)-1-(piridina-4-ilo) metanamina

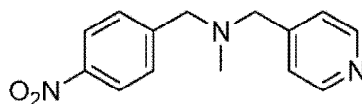
[0418]



[0419] Se preparó una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (3,0 g, 19,8 mmol), 4-piridilmetilamina (2,36 g, 21,8 mmol) y NaBH₃CN (1,75 g, 27,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (40,0 mL) agitar a temperatura ambiente durante 36 h y luego concentrar hasta sequedad. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 1/400) para proporcionar 1,3 g de N-(4-nitrobencilo)-1-(piridina-4-ilo) metanamina como un aceite marrón.

Paso 2: N-Metilo-N-(4-nitrobencilo)-1-(piridina-4-ilo) metanamina

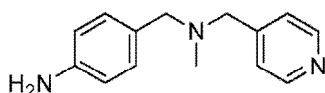
[0420]



[0421] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el paso anterior usando N-(4-nitrobencilo)-1-(piridina-4-ilo)metanamina y (HCHO)_n como materiales de partida.

Paso 3: 4-((Metilo(piridina-4-ilmetilo)amino)metilo)anilina

[0422]

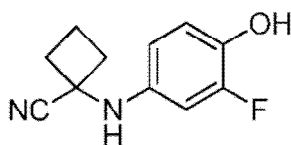


[0423] El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio 17, Paso 3 usando N-Metilo-N-(4-nitrobencilo)-1-(piridina-4-ilo)metanamina como material de partida.

INTERMEDIO 19 (Método A de síntesis de aminonitrilo)

1-((3-Fluoro-4-hidroxifenilo)amino)ciclobutanecarbonitrilo

[0424]

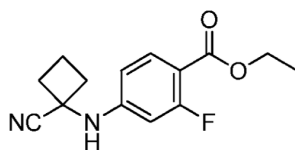


[0425] Se añadió cianuro sódico (2,5 g, 50,8 mmol) a una mezcla de 4-amino-2-fluorofenol (4,3 g, 33,9 mmol) y ciclobutanona (3,8 ml, 50,8 mmol) en ácido acético (99%, 30 ml) conectado a un depurador de NaOH y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (4x), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de EtOAc/hexanos para proporcionar 4,8 g de 1-((3-fluoro-4-hidroxifenilo)amino)ciclobutanecarbonitrilo como un sólido beige. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,28 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H).

INTERMEDIO 20 (Método B de síntesis de aminonitrilo)

4-((1-cianociclobutilo)amino)-2-fluorobenzoato de etilo

[0426]

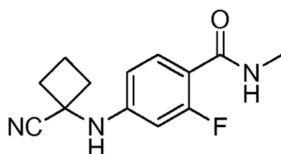


[0427] Se añadió cianuro de sodio (1,3 g, 26,6 mmol) a una mezcla de 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (3,25 g, 17,8 mmol) y ciclobutanona (2 mL, 26,6 mmol) en ácido acético (99%, 40 mL) conectado a un depurador NaOH y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. El precipitado rosa se filtró, se lavó con agua y se redisolvió en DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (4x), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para proporcionar 3,9 g de 4-((1-cianociclobutilo)amino)-2-fluorobenzoato de etilo como un sólido naranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (t, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,36 (q, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,28-2,13 (m, 2H), 1,39 (t, 3H).

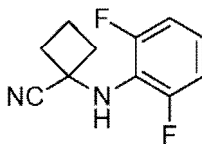
INTERMEDIO 21 ((Método C de síntesis de aminonitrilo)

4-((1-Cianociclobutilo)amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida

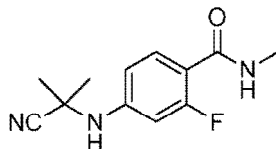
[0428]



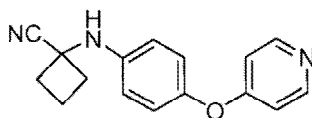
[0429] Se añadió cianuro sódico (5,8 g, 119 mmol) a una mezcla de 4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida (5 g, 29,8 mmol) y ciclobutanona (4,4 mL, 59,5 mmol) en AcOH (90%, 25 mL) y EtOH (25 mL) se elevaron hasta un lavador de NaOH y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. El precipitado amarillo se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 6,5 g de 4-((1-cianociclobutilo)amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 2,80-2,71 (m, 5H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H).

INTERMEDIO 22 (Método D de síntesis de aminonitrilo)**1-((2,6-Difluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo****[0430]**

[0431] Una mezcla de 2,6-difluoroanilina (0,5 g, 3,9 mmol), TMSCN (0,72 mL, 5,8 mmol) y ciclobutanona (0,43 mL, 5,8 mmol) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se vertió a la temperatura ambiente y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera. (2x), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar 0,7 g de 1-((2,6-difluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,07-7,01 (m, 2H), 6,91-6,81 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H).

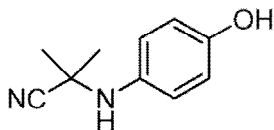
INTERMEDIO 23 (Método de síntesis de aminonitrilo E)**4-((2-Cianopropan-2-ilo)amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida****[0432]**

[0433] Una mezcla de 4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida (2 g, 11,9 mmol), TMSCN (2,2 mL, 17,9 mmol), TMSOTf (0,1 mL, 0,6 mmol) y acetona (10 mL, 140 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido blanco se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de DCM y se secó para proporcionar 1,12 g de 4-((2-cianopropan-2-ilo)amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 2,75 (d, 3H), 1,67 (s, 6H).

INTERMEDIO 24**1-(4-(piridina-4-iloxi)fenilamino)ciclobutanocarbonitrilo****[0434]**

[0435] Se añadió cianuro sódico (395 mg, 8,06 mmol) a una mezcla de 4-(piridina-4-iloxi)anilina (500 mg, 2,69 mmol) y ciclobutanona (376 mg, 5,37 mmol) en AcOH (99%, 6 mL) en un vial de microondas. La mezcla de reacción se irradió con microondas (Biotage) a 120°C durante 30 min. La solución ligeramente amarillenta se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 463 mg (65%) de 1-(4-(piridina-4-iloxi)feniloamino)-ciclobutanecarbonitrilo como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46-8,38 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,72-6,64 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,22 (m, 2H).

INTERMEDIO 25**2-((4-hidroxifenilo)amino)-2-metilpropanonitrilo****[0436]**

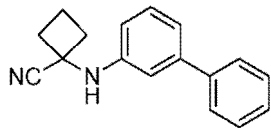
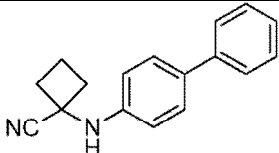
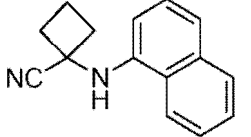
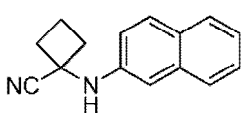
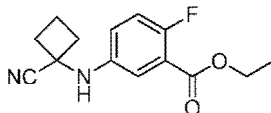
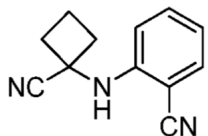
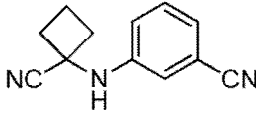
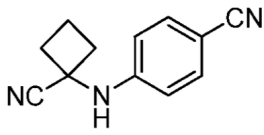
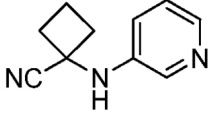
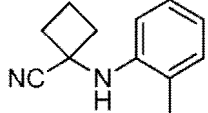
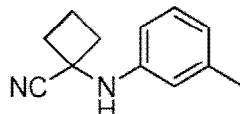
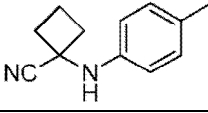


[0437] Una mezcla de 4-aminofenol (1 g, 9,17 mmol) y sulfato de magnesio (4 g) en 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (10 mL) se calentó a 80°C durante 2 h. Se añadió hielo/agua a una mezcla enfriada y se agitó durante 30 minutos. El sólido blanco que precipitó se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 1,2 g (74%) de 2-((4-hidroxifenilo)amino)-2-metilpropanonitrilo como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 5,21 (s, 1H), 1,52 (s, 6H).

[0438] INTERMEDIOS 26-107 se sintetizaron a partir de las aminas apropiadas (las aminas se comercializaron, se sintetizaron en la sección de intermedios, o se sintetizaron a partir de procedimientos publicados) y las cetonas, de acuerdo con las condiciones indicadas (véase notas a pie de página).

Intermedio nº	Nombre	Estructura
26^a	1-((2-Fluoro-4-hidroxifenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
27^b	1-((4-Fluoro-3-metoxifenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
28^b	1-([1,1'-Bifenilo]-2-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo	

(continuación)

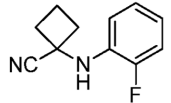
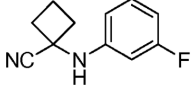
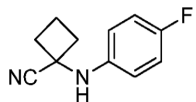
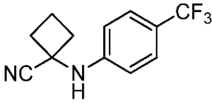
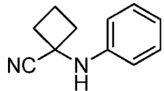
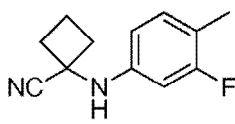
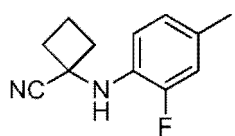
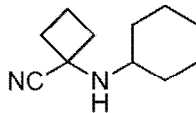
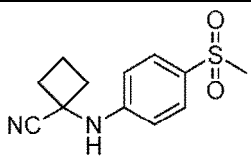
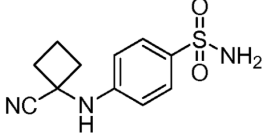
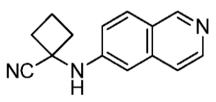
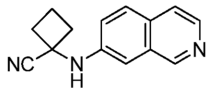
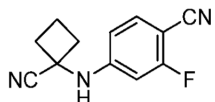
5	29^b	1-([1,1'-Bifenilo]-3-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
10	30^b	1-([1,1'-Bifenilo]-4-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
15	31^b	1-(naftaleno-1-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
20	32^b	1-(naftaleno-2-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
25	33^b	5-((1-Cianociclobutyl)amino)-2-fluorobenzoato de etilo	
30	34^b	2-((1-Cianociclobutilo)amino)benzonitrilo	
35	35^b	3-((1-Cianociclobutilo)amino)benzonitrilo	
40	36^b	4-((1-Cianociclobutilo)amino)benzonitrilo	
45	37^b	1-(Piridina-3-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
50	38^c	1-(o-Tolilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
55	39^c	1-(m-Tolilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
60	40^c	1-(p-Tolilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
65			

(continuación)

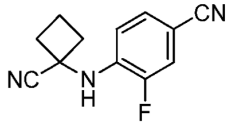
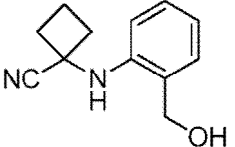
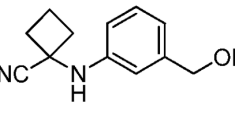
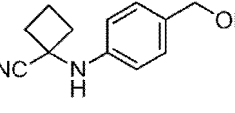
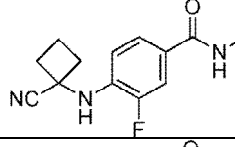
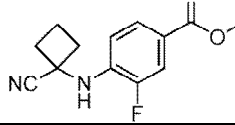
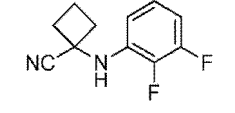
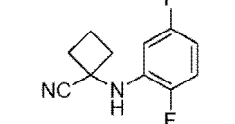
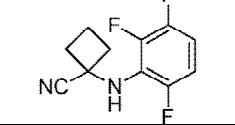
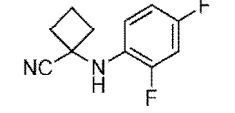
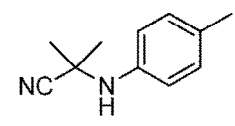
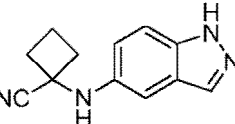
5	41^b	1-((4-Fluoro-2-metoxifenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
10	42^b	1-((4-Fluoro-2-hidroxifenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
15	43^d	1-((2-fenoxifenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
20	44^b	1-((3-fenoxifenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
25	45^b	1-((4-fenoxifenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
30	46^d	1-((4-Metilbencilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
35	47^d	1-((4-Metilfenetilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
40	48^d	1-((4-(piridina-3-iloxi)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
45	49^b	1-((4-(piridina-2-iloxi)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
50	50^b	1-((4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
55	51^b	1-((3-(Trifluorometoxi)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
60	52^b	1-((4-(Trifluorometoxi)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	

65

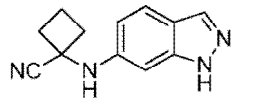
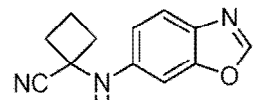
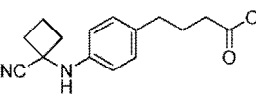
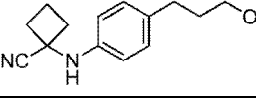
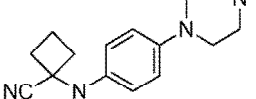
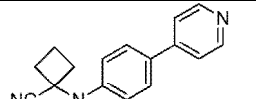
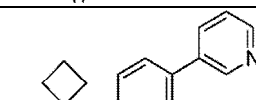
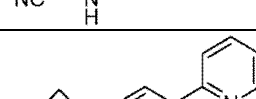
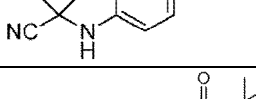
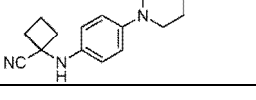
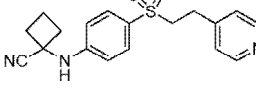
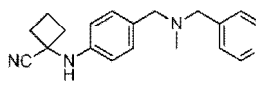
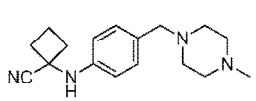
(continuación)

5	53^b	1-((2-Fluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
10	54^b	1-((3-Fluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
15	55^b	1-((4-Fluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
20	56^c	1-((4-(trifluorometilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
25	57^b	1-(fenilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
30	58^b	1-((3-Fluoro-4-metilfenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
35	59^b	1-((2-Fluoro-4-metilfenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
40	60^b	1-(ciclohexilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
45	61^b	1-((4-(Metilsulfonilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
50	62^b	4-((1-Cianociclobutilo)amino)bencenosulfonamida	
55	63^b	1-(isoquinolina-6-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
60	64^b	1-(isoquinolina-7-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
65	65^b	4-((1-Cianociclobutilo)amino)-2-fluorobenzonitrilo	

(continuación)

5	66^b	4-((1-Cianociclobutilo)amino)-3-fluorobenzonitrilo	
10	67^c	1-((2-(Hidroximetilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
15	68^c	1-((3-(Hidroximetilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
20	69^c	1-((4-(hidroximetilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
25	70^b	4-((1-Cianociclobutilo)amino)-3-fluoro-N-metilbenzamida	
30	71^e	4-((1-Cianociclobutilo)amino)-3-fluorobenzoato de metilo	
35	72^d	1-((2,3-Difluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
40	73^d	1-((2,5-Difluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
45	74^d	1-((2,3,6-Trifluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
50	75^d	1-((2,4-Difluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
55	76^c	2-Metilo-2-(p-tolilamino)propanonitrilo	
60	77^c	1-((1H-Indazol-5-ilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
65			

(continuación)

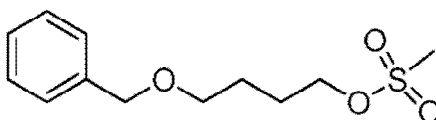
5	78^c	1-((1H-Indazol-6-ilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
10	79e	1-(Benzo[d]oxazol-6-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo	
15	80^b	Ácido 4-(4-((1-cianociclobutilo)amino)fenilo)butanoico	
20	81^b	1-((4-(3-Hidroxipropilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
25	82^e	1-((4-(4-Metilpiperazina-1-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
30	83^e	1-((4-(piridina-4-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
35	84^e	1-((4-(piridina-3-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
40	85^e	1-((4-(piridina-2-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
45	86^e	tert-Butilo 4-(4-((1-Cianociclobutilo)amino)fenilo)piperazina-1-carboxilato	
50	87^e	1-((4-((2-(Piridina-4-ilo)etilo)sulfonilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
55	88^e	1-((4-((Metilo(piridina-4-ilmetilo)amino)metilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
60	89^e	1-((4-((4-Metilpiperazina-1-ilo)metilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
65	90^b	1-((4-Bromo-3-fluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	

(continuación)

5	91^e	1-((4-(6-Metilpiridina-3-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
10	92^c	1-((4-(4-Metilpiridina-3-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
15	93^c	1-((4-(5-Metilpiridina-3-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
20	94^c	1-((4-(2-Metilpiridina-3-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
25	95^a	1-((4-(Metilo(1-metilpiperidina-4-ilo)amino)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
30	96^c	1-((4-(pirimidina-5-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
35	97^c	1-((4-(5-Fluoropiridina-3-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
40	98^c	4-((1-Cianociclobutilo)amino)-N,2-dimetilbenzamida	
45	99^c	4-((1-Cianociclobutilo)amino)-2-metoxi-N-metilbenzamida	
50	100^c	2-cloro-4-((1-cianociclobutilo)amino)-N-metilbenzamida	
55	101^c	1-((4-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
60	102^c	4-((1-Cianociclobutilo)amino)-N-Metilo-2-(trifluorometilo)benzamida	

(continuación)

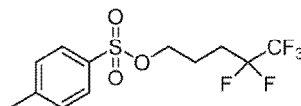
5	103^c	4-((1-Cianociclopentilo)amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida	
10	104^c	1-((1-Oxoisoindolina-5-ilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
15	105^e	1-((4-(Furan-2-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
20	106^e	1-((4-(5-Metilfuran-2-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
25	107^a	1-((4-Hidroxifenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo	
30	^a Método A de síntesis de aminonitrilo, ^b método B de síntesis de aminonitrilo, ^c método C de síntesis de aminonitrilo, ^d método D de síntesis de aminonitrilo, ^e Método E de síntesis de aminonitrilo.		

INTERMEDIO 108**4-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)tio)butan-1-ol****Paso 1: metanosulfonato de 4-(benciloxi) butilo****[0439]**

[0440] Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1 mL, 13,3 mmol) a una solución enfriada (0°C) de 4-(benciloxi)butan-1-ol (2 g, 11,1 mmol) y trietilamina (1,9 mL, 13,3 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió HCl (1 M) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar metanosulfonato de 4-(benciloxi)butilo como un aceite amarillo. LCMS [M+1]⁺ 259,5.

Paso 2: 4,4,5,5,5-Pentafluoropentilo 4-metilbencenosulfonato**[0441]**

□ □

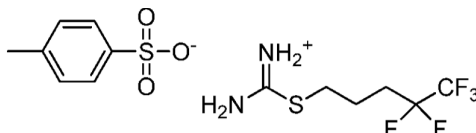


[0442] Una mezcla de 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol (1 g, 5,6 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (1,3 g, 6,8 mmol) y trietilamina (1,2 mL, 8,4 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió

agua a la mezcla de reacción, las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar 1,7 g de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilo 4-metilbencenosulfonato en forma de un aceite incoloro.

Paso 3: 2-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)isotiuronio 4-metilbencenosulfonato

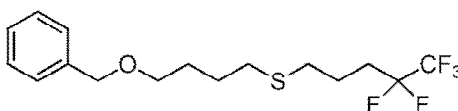
[0443]



[0444] Una mezcla de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilo 4-metilbencenosulfonato (1,7 g, 5,1 mmol) y tiourea (430 mg, 5,6 mmol) en etanol (20 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la mayor parte del etanol se eliminó a vacío. Hexanos y Et₂O se añadieron hasta que un precipitado de color blanco comenzó a formar y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido blanco se filtró, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar 1,7 g de 4-metilbencenosulfonato de 2-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)isotiuronio como un sólido blanco. LCMS [M+1]⁺ 237,4.

Paso 4: (4-(benciloxi)butilo) (4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)sulfano

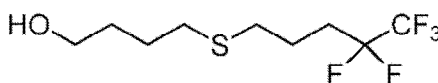
[0445]



[0446] Una mezcla de 4-(benciloxi)butilo metanosulfonato (759 mg, 2,9 mmol), 2-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)isotiuronio 4-metilbencenosulfonato (1,2 g, 2,9 mmol), NaOH (5 M, 5 mL) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar 960 mg de (4-(benciloxi)butilo) (4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)sulfano como un aceite amarillo. LCMS [M+1]⁺ 357,5.

Paso 5: 4-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)tio)butan-1-ol

[0447]

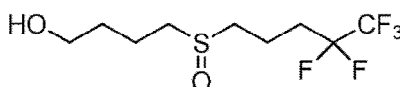


[0448] BBr₃ (1 M en DCM, 2,9 mL, 2,9 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (4-(benciloxi)butilo)(4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)sulfano (340 mg, 0,95 mmol) en DCM (5 mL) enfriado a -78°C. La temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadió lentamente agua y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50 a 100% de EtOAc/hexanos para proporcionar 171 mg de 4-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)tio)butan-1-ol como aceite incoloro.

INTERMEDIO 109

4-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)sulfinilo)butan-1-ol

[0449]



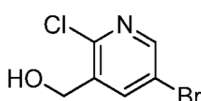
[0450] Se añadió m-CPBA (64 mg, 0,37 mmol) a una solución enfriada (0°C) de 4-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)tio)butan-1-ol (76 mg, 0,28 mmol) en DCM (3 mL) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio y DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM para proporcionar 52 mg de 4-((4,4,5,5,5-pentafluoropentilo)sulfinilo)butan-1-ol como un blanco sólido.

INTERMEDIO 110

5-Amino-3-(difluorometilo)picolinonitrilo

Paso 1: (5-Bromo-2-Cloropiridina-3-ilo)metanol

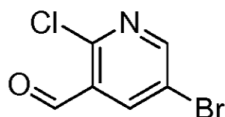
[0451]



[0452] A una mezcla de NaBH₄ (5,8 g, 152,6 mmol, 4 ec) y CaCl₂ anhidro (16,9 g, 152,6 mmol) en DCM seco (100 mL) a 0°C, se añadió lentamente 5-bromo-2-cloronicotinato de metilo (9,5 g, 38,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción a 0°C. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 6,8 g (en bruto) de (5-bromo-2-cloropiridina-3-ilo)metanol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M+H]⁺ 223,1.

Paso 2: 5-Bromo-2-cloronicotinaldehído

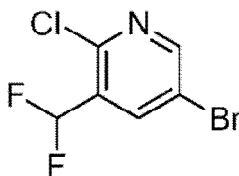
[0453]



[0454] A una solución de (5-bromo-2-cloropiridina-3-ilo)metanol (6,8 g, 30,6 mmol) en DCM (200 ml), se añadió periodinano de Dess-Martin (32,4 g, 76,6 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 a 30% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 5,05 g de 5-bromo-2-cloronicotinaldehído. LCMS [M+H]⁺ 221,1.

Paso 3: 5-Bromo-2-cloro-3-(difluorometilo)piridina

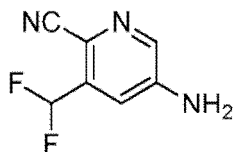
[0455]



[0456] A una solución de 5-bromo-2-cloronicotinaldehído (5,05 g, 23,2 mmol) en DCM (30 ml), se añadieron etanol (0,13 mL, 2,32 mmol) y DAST (7,51 g, 46,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a esa temperatura. A la mezcla de reacción se añadió lentamente bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 a 50% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 3,80 g de 5-bromo-2-cloro-3-(difluorometilo)piridina. LCMS [M+H]⁺ 243,1.

Paso 4: 5-Amino-3-(difluorometilo)picolinonitrilo

[0457]

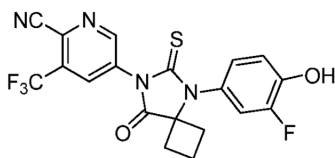


[0458] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Intermedio 1 (Pasos 3-5) usando 5-bromo-2-cloro-3-(difluorometilo)piridina como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, 1H), 7,28-7,01 (m, 2H), 6,80 (s, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 170,1.

EJEMPLO 1: Síntesis del Compuesto 1 (Método A de síntesis de tiohidantoína)

5-(5-(3-Fluoro-4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0459]

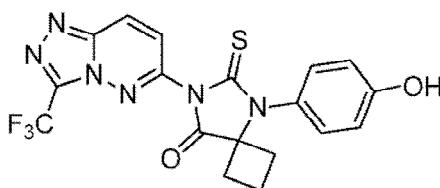


[0460] Se añadió tiofosgeno (1,3 mL, 16,04 mmol) a una mezcla de 5-amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Intermedio 1, 3 g, 16,0 mmol) y 1-((3-fluoro-4-hidroxifenilo))amino)ciclobutano-carbonitrilo (Intermedio 19, 3,3 g, 16,0 mmol) en DMA (40 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 h. Se añadieron MeOH (60 mL) y HCl (2 M, 40 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en un baño de hielo/agua. El sólido marrón se filtró, se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de EtOAc/hexanos para proporcionar 3 g de 5-(5-(3-fluoro-4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido beige. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,27-7,05 (m, 3H), 2,64-2,42 (m, 4H), 2,01- 1,91 (m, 1H), 1,61- 1,54 (m, 1H).

EJEMPLO 2: Síntesis del Compuesto 2 (Método B de síntesis de tiohidantoína)

5-(4-Hidroxifenilo)-6-tioxo-7-(3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-6-ilo)-5,7-diazaspiro[3,4]octan-8-ona

[0461]

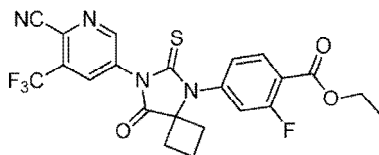


[0462] Una mezcla de 6-isotiocianato-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (Intermedio 8, 545 mg, 2,22 mmol) y 1-((4-hidroxifenilo))amino)ciclobutanocarbonitrilo (Intermedio 25, 418 mg, 2,22 mmol) en DMA (15 mL) se calentó a 60°C durante 2 h. Se añadieron MeOH (10 mL) y HCl (2 M, 10 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en un baño de hielo/agua. El sólido marrón oscuro se filtró, se lavó con agua, se secó y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua: TFA) para proporcionar 5-(4-hidroxifenilo)-6-tioxo-7-(3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-6-ilo)-5,7-diazaspiro[3,4]octan-8-ona como un sólido marrón claro. LCMS $[\text{M}+1]^+$ 435,4.

EJEMPLO 3: Síntesis de compuesto

4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoato de etilo

[0463]

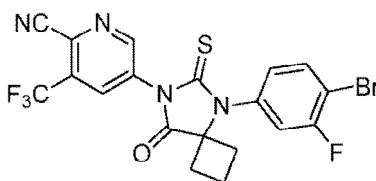


[0464] Una mezcla de tiofosgeno (0,55 mL, 5,35 mmol), 5-amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Intermedio 1, 1g, 5,35 mmol) y 4-((1-cianociclobutilo)amino)-2-fluorobenzoato de etilo (Intermedio 20, 1,4 g, 5,35 mmol) en DMA (25 mL) se calentó a 70°C durante la noche. Se añadieron MeOH (20 mL) y HCl (2 M, 20 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua/hielo y la capa acuosa se extrajo con DCM (4x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de EtOAc/hexanos para proporcionar 1 g de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoato de etilo como una espuma amarilla. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,37 (q, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,34 (t, 3H).

EJEMPLO 4: Síntesis del Compuesto 4

5-(5-(4-Bromo-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0465]

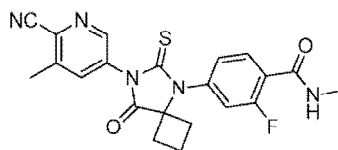


[0466] Se añadió tiofosgeno (0,36 mL, 4,67 mmol) gota a gota a una solución de 5-amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Intermedio 1, 795 mg, 4,25 mmol) y 1-((4-bromo-3-fluorofenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo (Intermedio 90, 1,14 g, 4,25 mmol) en DMA (30 mL). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. Se añadieron MeOH (8 mL) y HCl (2 M, 8 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua hasta que precipitó un sólido marrón claro. El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó, se disolvió en MeOH y se absorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10% de EtOAc/hexanos proporcionó 616 mg de 5-(5-(4-bromo-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H).

EJEMPLO 5: Síntesis del Compuesto 5

4-(7-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida

[0467]

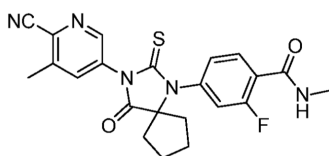


[0468] Una mezcla de 5-isotiocianato-3-metilpicolinonitrilo (Intermedio 6, 2,9 g, 16,57 mmol) y 4-((1-cianociclobutilo)amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida (Intermedio 21, 2,7 g, 11,05 mmol) en DMA se calentó a 65°C durante la noche. Se añadieron MeOH (50 mL) y HCl (2 M, 70 mL) y la mezcla se calentó a 105°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua hasta que precipitó un sólido amarillo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido se filtró, se lavó con agua, se disolvió en DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se absorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice

eluyendo con 0 a 100% de EtOAc/hexanos proporcionó un sólido amarillo claro. Este sólido se trituró en MeOH, se filtró y se secó para proporcionar 1,39 g (29%) de 4-(7-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 2,73 (d, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,44-2,23 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H). LCMS [M+1]⁺ 424,0.

EJEMPLO 6: Síntesis del Compuesto 6

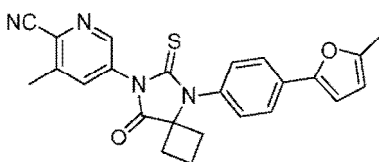
4-(3-(6-Ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-2-tioxo-1,3-diazaespiro[4.4]nonan-1-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida [0469]



[0470] Se añadió tiofosgeno (0,35 mL) gota a gota a una solución de 4-((1-cianociclopentilo)amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida (Intermedio 103, 400 mg, 1,53 mmol) y 5-amino-3-metilpicolinonitrilo (Intermedio 2, 303 mg, 2,28 mmol) en DMA (30 mL) en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. Se añadieron MeOH (22 mL) y HCl (2 M, 11 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (75 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:5), para proporcionar 300 mg de 4-(3-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-2-tioxo-1,3-diazaespiro[4.4]nonan-1-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,4 1 (d, 1H), 2,81 (d, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,41 (m, 2H). LCMS [M+1]⁺ 438,1.

EJEMPLO 7: Síntesis del Compuesto 7

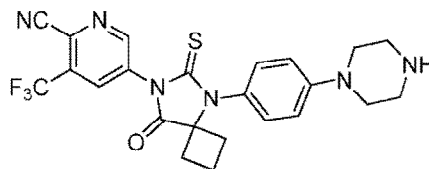
3-Metilo-5-(4-(5-metilfuran-2-ilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo [0471]



[0472] Se añadió tiofosgeno (0,1 mL) gota a gota a una solución de 1-((4-(5-metilfuran-2-ilo)fenilo)amino)ciclobutanocarbonitrilo (Intermedio 106, 280 mg, 1,11 mmol) y 5-amino-3-metilpicolinonitrilo (Intermedio 2, 177 mg, 1,33 mmol) en DMA (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. Se añadieron MeOH (16 mL) y HCl (2 M, 8 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:3), para proporcionar 140 mg de 3-Metilo-5-(4-(5-metilfuran-2-ilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,57 (m, 1H). LCMS [M+1]⁺ 429,1.

[0473] Los compuestos 8 a 117 se sintetizaron a partir de las aminas apropiadas (las aminas se comercializaron, se sintetizaron en la sección Intermedios, o se sintetizaron a partir de los procedimientos de la literatura) y las aminocianhidridas, de acuerdo con las condiciones indicadas (véase notas a pie de página): 8^a, 9^a, 10^a, 11^a, 12^a, 13^a, 14^a, 15^a, 16^b, 17^b, 18^b, 19^a, 20^a, 21^a, 22^a, 23^a, 24^b, 25^b, 26^b, 27^b, 28^b, 29^a, 30^b, 31^b, 32^a, 33^a, 34^b, 35^b, 36^b, 37^b, 38^a, 39^b, 40^b, 41^b, 42^a, 43^a, 44^b, 45^b, 46^a, 47^b, 48^b, 49^b, 50^b, 51^b, 52^b, 53^b, 54^b, 55^b, 56^a, 57^b, 58^b, 59^b, 60^b, 61^b, 62^b, 63^a, 64^a, 65^b, 66^b, 67^a, 68^a, 69^a, 70^a, 71^a, 72^a, 73^a, 74^a, 75^a, 76^a, 77^a, 78^a, 79^a, 80^b, 81^b, 82^b, 83^b, 84^b, 85^b, 86^a, 87^a, 88^a, 89^b, 90^b, 91^b, 92^b, 93^b, 94^a, 95^a, 96^a, 97^a, 98^a, 99^a, 100^a, 101^a, 102^a, 103^a, 104^a, 105^a, 106^a, 107^a, 108^a, 109^b, 110^a, 111^b, 112^a, 113^a, 114^a, 115^a, 116^b, 117^b. ^a Método A de síntesis de tiohidantoína. ^b Método B de síntesis de tiohidantoína.

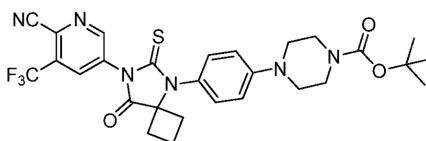
EJEMPLO 8: Síntesis del Compuesto 118

5-(8-Oxo-5-(4-(piperazina-1-ilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo**[0474]**

[0475] Una mezcla de 4-(4-(1-cianociclobutilamino)fenilo)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 86, 0,25 g, 0,70 mmol) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Intermedio 10, 241 mg, 1,05 mmol) en DMA (5 mL) se calentó a 80°C durante 12 h. Se añadió HCL₂ M/MeOH = 1/1 (10 mL) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (3x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20% en agua) para proporcionar 75 mg de 5-(8-oxo-5-(4-(piperazina-1-ilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,26 (s, 1H), 9,19 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,60-2,49 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,63 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ 487,1.

EJEMPLO 9: Síntesis del Compuesto 119

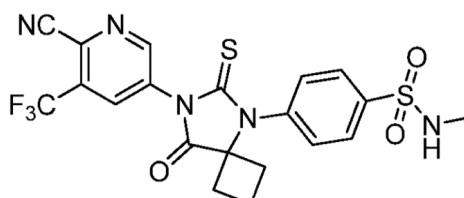
terc-Butilo 4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato

[0476]

[0477] A una solución de 5-(8-oxo-5-(4-(piperazina-1-ilo)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (15 mg, 0,031 mmol) en DCM seco (2 mL) se añadió TEA (6 µl, 0,062 mmol) y (Boc)₂O (10 mg, 0,046 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 a 20% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 10 mg de 4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,24-1,97 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

EJEMPLO 10: Síntesis del Compuesto 120

4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-N-metilbencenosulfonamida

[0478]

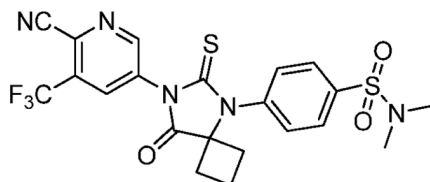
[0479] Una mezcla de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)bencenosulfonamida (Compuesto 81, 97 mg, 0,20 mmol), metilo de tosilato (37 mg, 0,20 mmol), y Cs₂CO₃ (65 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se calentó a 50°C durante 20 h en un tubo sellado. Después de enfriar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos: DCM: acetona = 5:9:1) para proporcionar 30 mg de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-metilbencenosulfonamida como un

sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (dd, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,74 (m, 1H). LCMS $[\text{M} + 1 + \text{Na}]^+$ 518,0.

EJEMPLO 11: Síntesis del Compuesto 121

4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

[0480]

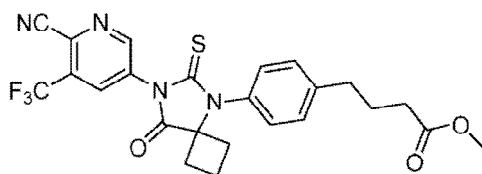


[0481] El compuesto del título se obtuvo como un producto secundario del procedimiento descrito para el Ejemplo 10. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (dd, 2H), 7,52 (dd, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 1H). LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 532,0.

EJEMPLO 12: Síntesis del Compuesto 122

4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)butanoato de metilo

[0482]

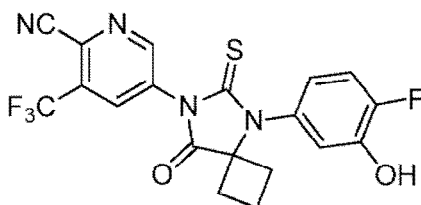


[0483] Una mezcla de 5-isotiocianato-3-trifluorometilpiridina-2-carbonitrilo (Intermedio 10, 582 mg, 2,54 mmol) y ácido 4-(4-(1-cianociclobutilamino)fenilo)butanoico (Intermedio 80, 410 mg, 1,59 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se añadieron metanol (4 mL) y HCl (2 M, 2 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. La cromatografía en columna del residuo en gel de sílice (Hexano: EtOAc = 4:1) proporcionó 256 mg de 4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)butanoato de metilo como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,36-7,19 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,87-2,75 (m, 2 H), 2,75-2,53 (m, 4 H), 2,42 (t, 2 H), 2,26 (m, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 1,78-1,61 (m, 1 H). LCMS $[\text{M}+1]^+$ 503,0.

EJEMPLO 13: Síntesis del Compuesto 123

5-(5-(4-Fluoro-3-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0484]

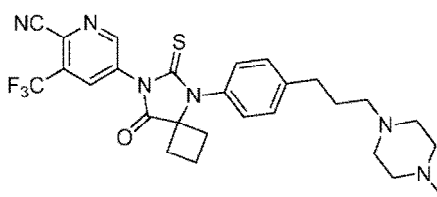


[0485] Se añadió yoduro de trimetilsililo (7,0 mL, 51,1 mmol) a una solución de 5-(5-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Compuesto 32, 3 g, 5,1 mmol) en acetonitrilo (50 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con solución saturada de NaHSO₃, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano = 1/5 para proporcionar 1,1 g de 5-(5-(4-fluoro-3-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,78 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,80-1,59 (m, 4H).

EJEMPLO 14: Síntesis del Compuesto 124

5-(5-(4-(3-(4-Metilpiperazina-1-ilo)propilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0486]



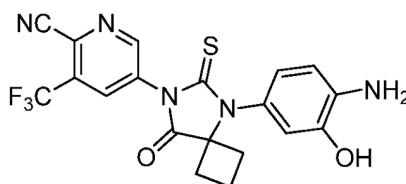
[0487] Una solución de 5-(5-(4-(3-hidroxipropilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Compuesto 86, 66 mg, 0,14 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,033 mL, 0,42 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 80 mg del mesilato correspondiente sin purificación. El mesilato (45 mg, 0,084 mmol), piperazina de metilo (0,02 mL, 0,17 mmol) y trietilamina (0,04 mL, 0,25 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego a reflujo durante 16 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (0 a 80% de EtOAc/hexanos) proporcionó 20 mg de 5-(5-(4-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propilo)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido beige. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 2,76-2,57 (m, 4H), 2,49-2,23 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,59-1,46 (m, 1H). LCMS [M+1]⁺ 543,1.

EJEMPLO 15: Síntesis del Compuesto 125

5-(5-(Benzo[d]oxazol-6-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

Paso 1: 5-(5-(4-Amino-3-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

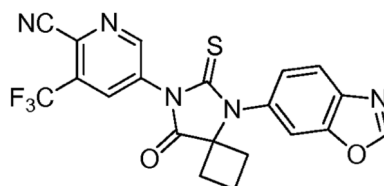
[0488]



[0489] Una mezcla de 5-amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Intermedio 1, 110 mg, 0,59 mmol), benzo[d]oxazol-6-amina (Intermedio 79, 125 mg, 0,59 mmol), y tiofosgeno (0,05 mL, 0,60 mmol) en DMA anhidro (3 mL) se agitó a 60°C durante 16 h. Luego se añadieron metanol (3 mL) y HCl 2M (1,5 mL) y la mezcla se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo/agua (40 mL) y el sólido resultante se filtró para proporcionar 150 mg de 5-(5-(4-amino-3-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un polvo marrón. LCMS [M+1]⁺ 434,0.

Paso 2: 5-(5-(Benzo[d]oxazol-6-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0490]

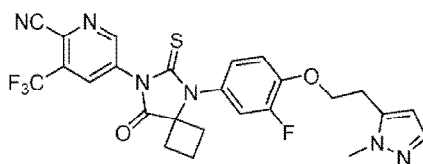


[0491] Una mezcla de 5-(5-(4-amino-3-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (60 mg, 0,14 mmol) y ortoformiato de trietilo (0,050 mL, 0,28 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se calentó a 100°C, 1 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x), los orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (2x), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con 30% de EtOAc/hexanos proporcionó 23 mg de 5-(5-(benzo[d]oxazol-6-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,61- 1,48 (m, 1H). LCMS [M+1]⁺ 444,0.

EJEMPLO 16: Síntesis del Compuesto 126

5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0492]

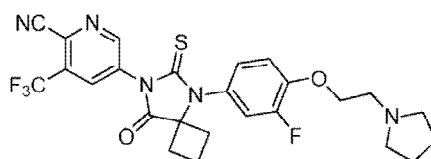


[0493] Una mezcla de 5-(5-(3-fluoro-4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Compuesto 1, 100 mg, 0,23 mmol), 2-(1-Metilo-1H-pirazol-5-ilo)etanol (43,5 mg, 0,34 mmol), trifenilfosfina (89 mg, 0,34 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,07 ml, 0,34 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado impuro que se volvió a purificar por HPLC de fase inversa (acetónitrilo/agua: TFA). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, el acetónitrilo se eliminó a vacío, y la capa acuosa restante se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a sequedad para proporcionar 29 mg de 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinitrilo como un sólido beige. LCMS [M+1]⁺ 545,5.

EJEMPLO 17: Síntesis del Compuesto 127

5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(pirrolidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0494]

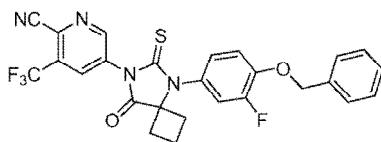


[0495] Una mezcla de 5-(5-(3-fluoro-4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Compuesto 1, 100 mg, 0,23 mmol), 2-(pirrolidina-1-ilo)etanol (35 μL, 0,30 mmol),

trifenilfosfina (79 mg, 0,30 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (60 μ L, 0,30 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM para proporcionar el producto deseado impuro que se volvió a purificar mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, el acetonitrilo se eliminó a vacío, y la capa acuosa restante se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar 30 mg de 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,65-2,42 (m, 8H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,60-1,54 (m, 1H). LCMS $[\text{M}+1]^+$ 534,9.

EJEMPLO 18: Síntesis del Compuesto 128

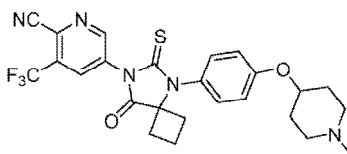
5-(5-(4-(benciloxi)-3-fluofenilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo [0496]



[0497] Una mezcla de 5-(5-(3-fluoro-4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Ejemplo 1, 100 mg, 0,23 mmol), alcohol bencilico (35 μ L, 0,30 mmol) trifenilfosfina (79 mg, 0,30 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (60 μ L, 0,30 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, luego se calienta a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto deseado impuro. El sólido se trituró en MeOH, se filtró y se secó para proporcionar 36 mg de 5-(5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,53-7,36 (m, 7H), 7,23 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,53-2,43 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H).

EJEMPLO 19: Síntesis del Compuesto 129

5-(5-(4-((1-Metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo [0498]



[0499] A una solución de 5-(5-(4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Compuesto 63, 150 mg, 0,36 mmol), 1-metilpiperidina-4-ol (50 μ L, 0,39 mmol) y trifenilfosfina (125 mg, 0,47 mmol) en THF anhidro (2 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,1 mL, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 1-metilpiperidina-4-ol adicional (50 μ L, 0,39 mmol), trifenilfosfina (125 mg, 0,47 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,1 mL, 0,47 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 16 h adicionales. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (0 a 80% de EtOAc/hexanos, luego 0 a 5% de MeOH/diclorometano) dio un producto impuro que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (40 a 75% de acetonitrilo/agua, 0,1% de TFA) para proporcionar 45 mg de 5-(5-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,52-4,39 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 4H), 2,49 -2,38 (m, 2H), 2,25-2,14 (m, 5H), 2,03-1,90 (m, 3H), 1,77-1,49 (m, 3H). LCMS $[\text{M}+1]^+$ 516,0.

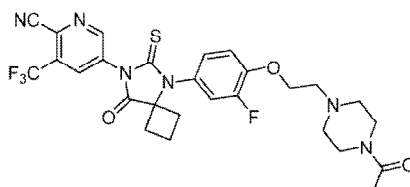
[0500] Los compuestos 130 a 201 se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 a partir de los fenoles y alcoholes apropiados (los fenoles y alcoholes estaban comercialmente disponibles, se sintetizaron en la

sección de Intermedios, o se sintetizaron a partir de los procedimientos publicados).

EJEMPLO 20: Síntesis del Compuesto 202

5-(5-(4-(2-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0501]

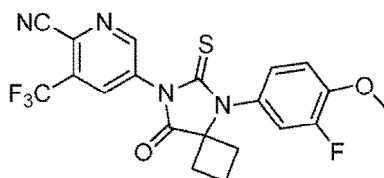


[0502] Una mezcla de 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(piperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Compuesto 174, 50 mg, 0.1 mmol), anhídrido acético (13 μ L, 0.14 mmol) y trietilamina (40 μ L, 0.27 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM para proporcionar 34 mg de 5-(5-(4-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 6H), 1.98 (m, 4H), 1.57 (m, 1H). LCMS $[\text{M}+1]^+$ 591.9.

EJEMPLO 21: Síntesis del Compuesto 203

5-(5-(3-fluoro-4-metoxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0503]



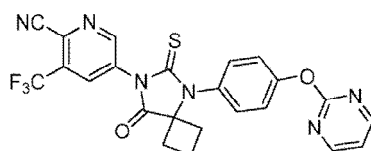
[0504] Una mezcla de 5-(5-(3-fluoro-4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Compuesto 1, 100 mg, 0.23 mmol), yoduro de metilo (0.14 mL, 0.23 mmol) y carbonato de potasio (31 mg, 0.23 mmol) en acetona (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se eliminó el exceso de carbonato de potasio y la mezcla de reacción se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 30% de EtOAc/hexanos para proporcionar 74 mg de 5-(5-(3-fluoro-4-metoxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido blanco. LCMS $[\text{M}+1]^+$ 451.4

[0505] Los compuestos 204 y 205 se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21 a partir de los fenoles apropiados.

EJEMPLO 22: Síntesis del Compuesto 206

5-(8-oxo-5-(4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0506]

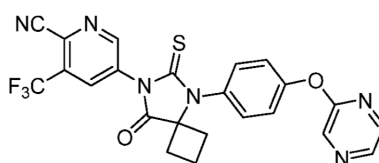


[0507] Una mezcla de 5-(5-(4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Compuesto 63, 50 mg, 0,12 mmol), 2-cloropirimidina (17 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (60 mg, 0,18 mmol) en THF anhidro (1,2 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x), los orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 60% de EtOAc/hexanos proporciona 30 mg de 5-(8-oxo-5-(4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,73 (d, 2H), 7,48 (dd, 4H), 7,35 (t, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,54-2,42 (m, 2H), 2,10-1,93 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 1H). LCMS [M+1]⁺ 497,8.

EJEMPLO 23: Síntesis del Compuesto 207

5-(8-oxo-5-(4-(pirazina-2-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0508]



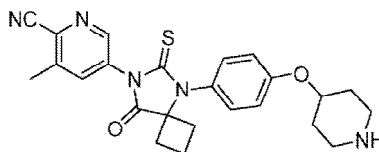
[0509] Una mezcla de 5-(5-(4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Compuesto 63, 100 mg, 0,24 mmol), NaH (14 mg, 0,36 mmol, dispersión al 60% en aceite) y cloropirazina (0,025 mL, 0,29 mmol) en DMF anhidro (1,4 mL) se calentó a 90°C durante 16 h. Se añadió cloropirazina adicional (0,025 mL, 0,29 mmol) y se continuó calentando durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de EtOAc/hexanos proporcionó 50 mg de producto impuro. La purificación adicional por HPLC preparativa (30 a 100% de acetonitrilo/agua, 10 min) proporcionó 10 mg de 5-(8-oxo-5-(4-(pirazina-2-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,48 (dd, 4H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,57-2,42 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H). LCMS [M+1]⁺ 496,9.

[0510] Los compuestos 208 y 209 se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 a partir de los fenoles apropiados.

EJEMPLO 24: Síntesis del Compuesto 210

3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo

[0511]

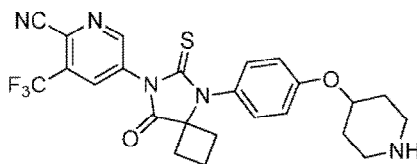


[0512] 4-(4-(7-(6-ciano-5-metilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado por reacción de 5-(5-(4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo (Compuesto 77) con 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, según el Ejemplo 16, 300 mg, 0,55 mmol) se agitó en 2M HCL/metanol (1,5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 10% de MeOH/DCM para proporcionar 230 mg de 3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,02-2,83 (m, 3H), 2,66-2,50 (m, 5H), 2,49-2,33 (m, 3H), 2,11-1,80 (m, 3H), 1,60-1,33 (m, 3H). LCMS [M+1]⁺ 448,1.

EJEMPLO 25: Síntesis del Compuesto 211

5-(8-Oxo-5-(4-(piperidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0513]

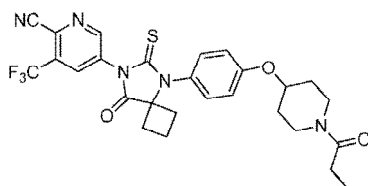


[0514] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 24 usando el Compuesto 63 como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,01-2,94 (dt, 2H), 2,64-2,57 (m, 4H), 2,51-2,38 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 3H), 1,58-1,43 (m, 3H). LCMS $[\text{M}+1]^+$ 502,2.

EJEMPLO 26: Síntesis del Compuesto 212

5-(8-Oxo-5-(4-((1-propionilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0515]



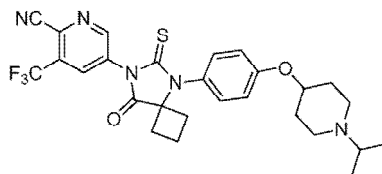
[0516] Se añadió cloruro de propionilo (17 μL , 0,2 mmol) a una mezcla de 5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (50 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (28 μL , 0,2 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla lechosa resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol para extinguir la reacción y la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50 a 100% de EtOAc/hexanos para proporcionar 21 mg de 5-(8-oxo-5-(4-((1-propionilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 3H), 1,50-1,45 (m, 3H), 0,93 (t, 3H). LCMS $[\text{M}+1]^+$ 558,1.

[0517] Los compuestos 213 a 219 se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 a partir de las piperidinas apropiadas y los cloruros de ácido, cloroformatos, bromuros de alquilo o cloruros de sulfonilo apropiados.

EJEMPLO 27: Síntesis del Compuesto 220

5-(5-(4-((1-Isopropilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo

[0518]



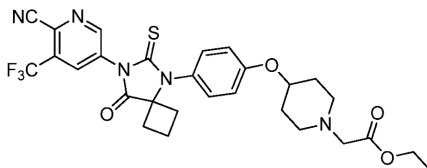
[0519] A una solución de 5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (50 mg, 0,10 mmol) en THF anhidro (1 mL) se añadió 2-bromopropano (20 μL , 0,20 mmol) seguido de carbonato de cesio (100 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Se añadió DMF (1 mL) para mejorar la solubilidad y la reacción se calentó a 85°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y luego con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC preparativa

proporcionó 5 mg de 5-(5-(4-((1-isopropilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 4,37-4,26 (m, 1H), 2,81-2,33 (m, 10 H), 2,25-1,74 (m, 5 H), 1,00 (d, 6 H). LCMS $[\text{M}+1]^+$ 544,0.

EJEMPLO 28: Síntesis del Compuesto 221

2-(4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-ilo)acetato de etilo

[0520]

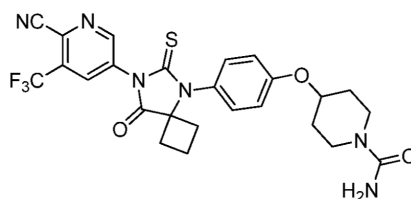


[0521] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 27 usando 5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo y 2-bromoacetato de etilo como materiales de partida. LCMS $[\text{M}+1]^+$ 588,1.

EJEMPLO 29: Síntesis del Compuesto 222

4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxamida

[0522]

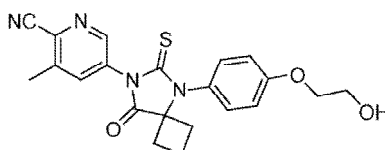


[0523] Una mezcla de 5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (70 mg, 0,14 mmol) e isocianato tottrimetilsilano (23 μL , 0,17 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 a 20% de MeOH/DCM) produjo 55 mg de 4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxamida como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,53 (m, 1 H), 3,67-3,63 (m, 2 H), 3,08 -3,04 (m, 2 H), 2,44 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 1,88 (m, 3 H), 1,46 (m, 3 H). LCMS $[\text{M}+1]^+$ 545,2.

EJEMPLO 30: Síntesis del Compuesto 223

5-(5-(4-(2-hidroxietoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo

[0524]



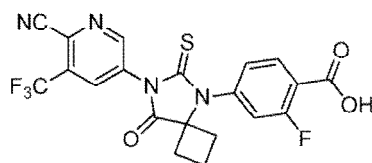
[0525] Se añadió dihidrofuran-2,5-diona (604 mg, 6,87 mmol) en DMF (5 mL) a una mezcla de 5-(5-(4-hidroxifenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo (500 mg, 1,37 mmol) y carbonato de potasio (378 mg, 2,74 mmol) en DMF (10 mL) y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x) y

los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y luego con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 a 100% de EtOAc/hexanos) produjo 396 mg de 5-(5-(4-(2-hidroxietoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,11- 4,05 (m, 2 H), 3,78-3,73 (m, 2 H), 2,63-2,5 (m, 5 H), 2,49 -2,37 (m, 2 H), 2,00 - 1,90 (m, 1 H), 1,56- 1,51 (m, 1 H) LCMS [M+1]⁺ 409,0.

EJEMPLO 31: Síntesis del Compuesto 224

Ácido 4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico

[0526]



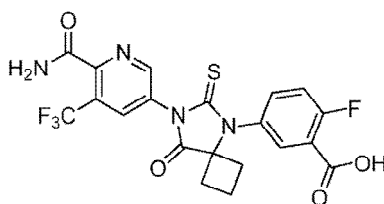
[0527] Una mezcla de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoato de etilo (Compuesto 3, 1 g, 2,03 mmol) y NaOH (3 M, 10 mL) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió HCl acuoso (2 M) a la mezcla de reacción hasta pH = 2 y la capa acuosa se extrajo con DCM (5x), los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar 900 mg de ácido 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico como un color amarillo claro sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,58 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 2,69-2,49 (m, 4H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H).

[0528] Los compuestos 225 a 228 se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31 a partir del éster correspondiente.

EJEMPLO 32: Síntesis del Compuesto 229

Ácido 5-(7-(6-Carbamoilo-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico

[0529]

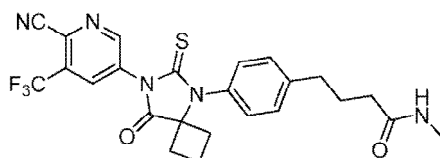


[0530] El compuesto del título se sintetiza como un subproducto en la Síntesis del Compuesto 226. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,63 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1 H), 7,95 (m, 2 H), 7,72 (m, 1 H), 7,58 (t, 1H), 2,65 (m, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 1,97 (m, 1H), 1,56 (m, 1H). LCMS [M+1]⁺ 483,4.

EJEMPLO 33: Síntesis del Compuesto 230

4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)-N-metilbutanamida

[0531]

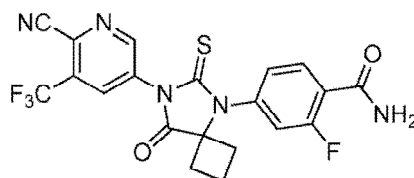


[0532] A una solución de ácido 4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)butanoico (Compuesto 227, 85 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml), se añadieron trietilamina (0,013 mL, 0,09 mmol) y cloroformato de 4-nitrofenilo (15 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió metilamina (0,3 mL, 2 M en THF). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano: EtOAc = 1:1) produjo 35 mg (40%) de 4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenilo)-N-metilbutanamida como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 2,86-2,81 (m, 3H), 2,81-2,73 (t, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,69 (m, 1 H). LCMS [M+1]⁺ 502,0.

EJEMPLO 34: Síntesis del Compuesto 231

4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida

[0533]



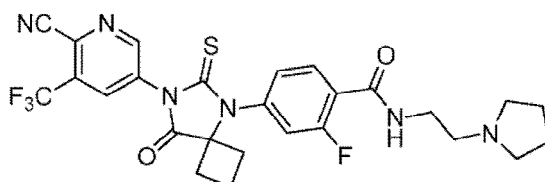
[0534] A una suspensión de ácido 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico (Compuesto 224, 500 mg, 1,08 mmol) en DCM se añadió DMF (cat., 0,1 ml), seguido de cloruro de oxalilo (0,14 mL, 1,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se concentró a vacío para producir un residuo amarillo que se secó adicionalmente en una bomba de alto vacío. Se añadió directamente amoníaco (0,5 M en dioxano, 40 mL, 20 mmol) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeOH y la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (50 a 100% de EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto deseado impuro que se volvió a purificar por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua: TFA). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, el acetonitrilo se eliminó a vacío, y la capa acuosa restante se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar 100 mg de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,58 (m, 1H).

[0535] Los compuestos 232 y 233 se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 a partir de los ácidos carboxílicos apropiados.

EJEMPLO 35: Síntesis del Compuesto 234

4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-pirrolidina-1-ilo)etanamida

[0536]



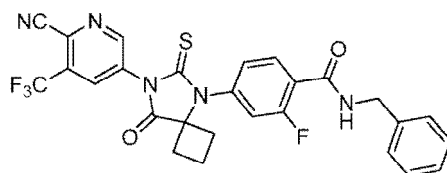
[0537] Una mezcla de ácido 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico (Compuesto 224, 100 mg, 0,21 mmol), 2-(pirrolidina-1-ilo)etanamina (32 mg, 0,28 mmol), HATU (106 mg, 0,28 mmol) y DIEA (0,1 mL, 0,63 mmol) en DCM (3 mL) y DMF (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron salmuera y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x), los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM para proporcionar el producto deseado impuro

que se volvió a purificar por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua: TFA). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, el acetonitrilo se eliminó a vacío, y la capa acuosa restante se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar 88 mg de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)benzamida como un sólido blanquecino. LCMS $[M + 1]^+$ 561,1.

EJEMPLO 36: Síntesis del Compuesto 235

N-Bencilo-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida

[0538]

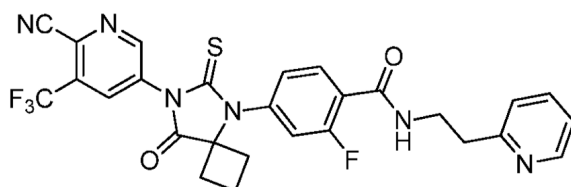


[0539] Una mezcla de ácido 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico (Compuesto 224, 68 mg, 0,14 mmol), bencilamina (22 mg, 0,21 mmol), HATU (70 mg, 0,18 mmol) y DIEA (40 μ L, 0,21 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción cruda se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua: TFA) para proporcionar 51 mg de N-bencilo-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamida como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (d, 1H), 9,12 (t, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,29-7,24 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,55-2,44 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H). LCMS $[M+1]^+$ 554,5.

EJEMPLO 37: Síntesis del Compuesto 236

4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(piridina-2-ilo)etilo)benzamida

[0540]

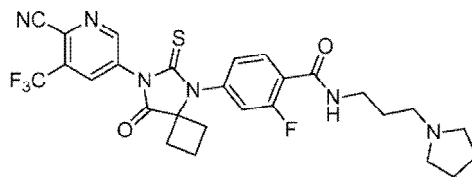


[0541] Una mezcla de ácido 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico (Compuesto 224, 70 mg, 0,15 mmol), 2-(piridina-2-ilo)etanamina (24 mg, 0,20 mmol), HATU (74 mg, 0,20 mmol) y DIEA (80 μ L, 0,45 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua: TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, el acetonitrilo se eliminó a vacío, y la capa acuosa restante se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar 51 mg de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(2-(piridina-2-ilo)etilo)benzamida como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,47-7,22 (m, 4H), 3,65 (q, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H). LCMS $[M+1]^+$ 569,5.

EJEMPLO 38: Síntesis del Compuesto 237

4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)benzamida

[0542]



[0543] Una mezcla de ácido 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico (Compuesto 224, 550 mg, 1,18 mmol), 3-(pirrolidina-1-ilo)propan-1-amina (303 mg, 2,37 mmol), HATU (673 mg, 1,77 mmol) y DIEA (0,6 mL, 3,54 mmol) en DMF (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron salmuera y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x), los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de MeOH/DCM para proporcionar 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)benzamida como un sólido naranja pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,64 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,65-2,54 (m, 6H), 2,53-2,43 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,74 (m, 6H), 1,64-1,53 (m, 1H). LCMS [M+1]⁺ 575,1.

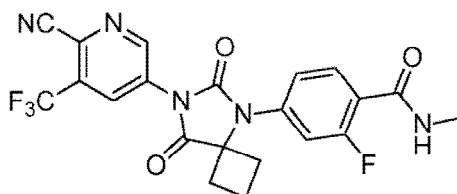
[0544] La sal de ácido trifluoroacético se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento: una mezcla de ácido 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzoico (Compuesto 224, 70 mg, 0,15 mmol), 3-(pirrolidina-1-ilo)propan-1-amina (25 mg, 0,20 mmol), HATU (74 mg, 0,20 mmol) y DIEA (80 µL, 0,45 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%) para proporcionar 60 mg de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)benzamida 2,2,2-trifluoroacetato como sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 2H), 3,07-3,96 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,08-1,85 (m, 7H), 1,60-1,55 (m, 1H). LCMS [M+1]⁺ 575,6.

[0545] Los compuestos 238 a 311 se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 35 a partir de los ácidos y aminas apropiadas (las aminas estaban comercialmente disponibles o se sintetizaron a partir de procedimientos de la literatura).

EJEMPLO 39: Síntesis del Compuesto 312

4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-6,8-dioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida

[0546]



[0547] Una mezcla de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida (sintetizada como se describe para el Ejemplo 1 usando 5-amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo (Intermedio 1) y de 4-((1-cianociclobutilo)amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida (Intermedio 21) como materiales de partida) (90 mg, 0,19 mmol) y H₂O₂ (30%, 0,72 mL) en MeOH (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua: TFA) para obtener 10 mg de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-6,8-dioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 3,07 (d, 3 H), 2,71 (m, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 2,28 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H).

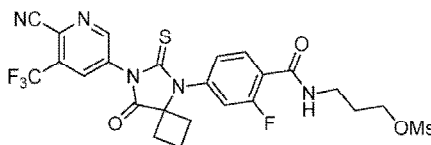
EJEMPLO 40: Síntesis del Compuesto 313

4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-(3-(3,3-

difluoropirrolidina-1-ilo)propilo)-2-fluorobenzamida

Paso 1: 3-(4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamido)propilo metanosulfonato

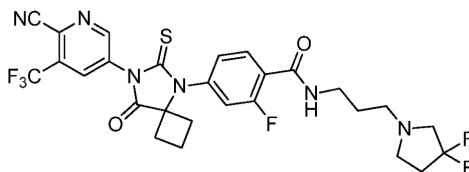
[0548]



[0549] Una mezcla de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluoro-N-(3-hidroxipropilo)benzamida (Compuesto 306, 80 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (22 µL, 0,16 mmol) en THF (5 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (23 µL, 0,3 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron salmuera y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamido)propilo metanosulfonato en bruto que se usó como tal.

Paso 2: 4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-(3-(3,3-difluoropirrolidina-1-ilo)propilo)-2-fluorobenzamida

[0550]



[0551] Una mezcla de 3-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-2-fluorobenzamido)propilo metilsulfonato (45 mg, 0,075 mmol), hidrócloruro de 3,3-difluoropirrolidina (54 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (0,14 mL, 1,05 mmol) en THF (2 mL) se calentó a 70°C durante la noche. Se añadieron salmuera y EtOAc a una mezcla de reacción enfriada y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua: TFA) para obtener 4,2 mg de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)-N-(3-(3,3-difluoropirrolidina-1-ilo)propilo)-2-fluorobenzamida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,64-1,45 (m, 3H). LCMS [M+1]⁺ 611,1.

ENSAYOS

EJEMPLO 41- Ensayo Western de AR en célula

[0552] Se sembraron en células LNCaP (8.000/pocillo) en medio RPMI que contenía 10% de suero depurado con dextrano de carbón en placas recubiertas con poli-d-lisina. Después de 24 horas, las células se trataron con un compuesto y de 30 µM a 0,0003 µM. A las 20 horas después de la adición del compuesto, las células se fijaron (30% de formaldehído en PBS) durante 20'. Las células se permeabilizaron en PBS 0,1% de Triton (50 µl/pocillo, tres veces durante 5' cada uno) y se bloquearon con tampón de bloqueo LiCor (50 µl/pocillo, 90'). Los pocillos se incubaron durante la noche a 4°C con el anticuerpo de receptor de andrógenos IgG de conejo (AR-N20, anticuerpo de Santa Cruz) diluido 1:1000 en tampón de bloqueo LiCor/Tween-20 al 0,1%. Los pocillos se lavaron con Tween-20/PBS al 0,1% (50 µl/pocillo, 5' cada uno) y luego se incubaron en IRDye™ 800CW de cabra anti-conejo (1:1000) y colorante de ADN DRAQ5 (1:10.000 para stock de 5 mM) diluido en 0,2% de Tween-20/0,01% de tampón de bloqueo SDS/LiCor en la oscuridad (90'). Las células se lavaron (50 µl/pocillo, 5' cada uno) en Tween-20/PBS al 0,1%. El tampón de lavado se eliminó y las plataformas se leyeron con LiCor Odyssey.

EJEMPLO 42 - Ensayo de polarización fluorescente AR (Invitrogen)

[0553] Los compuestos a ensayar se diluyeron hasta 2 veces la concentración final deseada en tampón de ensayo verde AR (DMSO final: 0,6%). Fluormone AL Green y el dominio de unión a ligando AR de rata se diluyeron a 2X la

concentración final deseada (Fluormone: 2 nM, AR LBD: 50 nM) en tampón de ensayo verde AR que contenía DTT 2 mM. La solución AR LBD/Fluormona se añadió a todos los pocillos de una placa negra de 384 pocillos (10 µl/pocillo). Los compuestos se añadieron a la solución de AR LBD/Fluormona (10 µl/pocillo). La placa se incubó durante 4 horas en la oscuridad. La polarización de fluorescencia de cada pocillo se midió usando una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm.

EJEMPLO 43 - Ensayos de viabilidad de células cancerosas de próstata

[0554] Las células LNCaP, LNCaP AR, PC3 y VCaP se ajustaron a una concentración de 30.000 células por mL en RPMI que contenía 10% de FBS y 20 mM de HEPES. Se añadieron 16 microlitros de la suspensión celular a cada pocillo de una placa de 384 pocillos, y las células se incubaron durante la noche para permitir que las células se adhirieran. Al día siguiente, se añadió a las células una dilución semilogarítmica en serie de siete puntos de cada compuesto en 16 µL a una concentración final que oscilaba entre 30-0,003 µM. Después de 5 días de exposición del compuesto, se añadieron 16 µL de CellTiter-Glo (Promega, Madison WI) a las células, y se determinaron las unidades de luminiscencia relativas (RLU) de cada pocillo. Se utilizó CellTiter-Glo añadido a 32 µL de medio sin células para obtener un valor de fondo. La viabilidad del porcentaje de cada muestra se determinó de la siguiente manera:

(Muestra RLU-fondo RLU/células no tratadas RLU-fondo RLU) x 100 =% viabilidad

EJEMPLO 44 - Ensayos de informador transcripcional de luciferasa LNCaP-AR

[0555] LNCaP-AR-Luc se mantuvieron en RPMI 1640 suplementado con 10% de FCS (Cancer Res 2006; 66: (21), 1 de noviembre de 2006). Los ensayos transcripcionales se realizaron sembrando 100 µL de células a una densidad de 25.000 células/mL en placas de cultivo celular de 96 pocillos en RPMI 1640 suplementado con 10% de suero despojado de carbón vegetal y se dejó unir durante la noche. Para los ensayos de agonista de AR, los compuestos se diluyeron en serie y se añadieron 50 µL de compuesto más RPMI 1640 suplementado con suero desprovisto de carbón a las células. Para los ensayos con antagonistas de AR, los compuestos se diluyeron en serie y se añadieron a las células 50 µL de compuesto con RPMI más R1881 suplementado con suero despojado de carbón. La concentración final de R1881 utilizada en los ensayos con antagonistas fue de 0,1 nM. Después de 40 horas de incubación, el medio se eliminó y las células se lisaron en 40 µL de tampón de lisis (25 mM fosfato tris, 2 mM CDTA, glicerol al 10%, Triton X-100 al 0,5%, 2 mM DTT). La actividad luciferasa de luciérnaga se midió inmediatamente después de la adición de 50 µL de tampón de luciferasa (20mM de tricina, 0,1 mM EDTA, 1,07 mM (MgCo₃)₄ Mg(OH)₂ • 5H₂O, 2,67 mM MgSO₄, 33,3 mM DTT, 270 µM Coenzima A, 470 µM luciferina, 530 µM ATP).

EJEMPLO 45 - Ensayos de unión a ADN AR-VP16

[0556] Las células HepG2 se mantuvieron en RPMI 1640 suplementado con FCS al 10%. Los ensayos de unión de ADN AR-VP16 se realizaron mediante la siembra de 100 µL de células a una densidad de 250.000 células/mL en placas de cultivo celular de 96 pocillos en RPMI 1640 suplementado con suero de carbón al 10% y se dejó unir durante la noche. Las células se transfectaron transitoriamente usando Lipofectina (Life Technologies) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las transfecciones por triplicado se realizaron usando 33,3 ng AR-VP16 pCDNA3 (vector de expresión), 66,7 ng 4X ARE-Luciferasa (vector informador), 16,7 g CMVpRL (vector de normalización) y 43,3 ng pCMX (ADN de relleno). Las células transfectadas se incubaron durante la noche y luego se trataron con ligando. Para los ensayos con agonistas, los compuestos se diluyeron en serie y se añadió 50 µL de compuesto más RPMI 1640 suplementado con suero desprovisto de carbón vegetal. Para los ensayos con antagonistas, los compuestos se diluyeron en serie y se añadieron a las células 50 µL de compuesto con RPMI suplementado con suero desprovisto de carbón más metiltrienolona (R1881). La concentración final de R1881 utilizada en los ensayos con antagonistas fue de 0,1 nM. Después de 48 horas de incubación, el medio se eliminó y las células se lisaron en 40 µL de tampón de lisis (25 mM fosfato tris, 2 mM CDTA, glicerol al 10%, Triton X-100 al 0,5%, 2 mM DTT). La actividad luciferasa de luciérnaga se midió inmediatamente después de la adición de 40 µL de tampón de luciferasa (20mM de tricina, 0,1 mM EDTA, 1,07 mM (MgCo₃)₄ Mg(OH)₂ • 5H₂O, 2,67 mM MgSO₄, 33,3 mM DTT, 270 µM Coenzima A, 470 µM de luciferina, 530 µM de ATP). Luciferasa de renilla se midió después de la adición de 40 µL de tampón de coelenterazina (1,1 M NaCl, 2,2 mM Na₂ EDTA, 0,22 M KxPO₄ (pH 5,1), 0,44 mg/ml de BSA, 1,3 mM NaN₃, 1,43 M coelenterazina, pH final ajustado a 5,0).

[0557] Los datos biológicos ilustrativos para compuestos representativos descritos en este documento se presentan en la siguiente tabla:

Compuesto nº	Ensayo de unión al ADN ARVP16 (modo agonista): ¿Agonista? ¹	Ensayo de unión al ADN ARVP16 (modo antagonista): CI ₅₀ <1,0 µM
5	1	No
	2	No
	3	No
	4	No
	5	No
10	6	No
	7	No
	8	No
	9	No
	10	No
15	11	No
	12	No
	13	No
	14	No
	15	No
20	16	No
	17	No
	18	No
	19	No
	20	No
25	21	No
	22	No
	23	No
	24	No
	25	No
30	26	No
	27	No
	28	No
	29	No
	30	No
35	31	No
	32	No
	33	No
	34	No
	35	No
40	36	No
	37	No
	38	No
	39	No
	40	No
45	41	No
	42	No
	43	No
	44	No
	45	No
50	46	No
	47	No
	48	No
	49	No
	50	No
55	51	No
	52	No
	53	No
	54	No
	55	No
60	56	No
	57	No
	58	No
	59	No
	60	No

ES 2 668 380 T3

(continuación)

5	61	No	No
	62	No	No
	63	No	Sí
	64	No	Sí
	65	Sí	Sí
10	66	Sí	Sí
	67	Sí	Sí
	68	No	No
	69	No	Sí
	70	No	Sí
15	71	No	No
	72	Sí	Sí
	73	Sí	Sí
	74	Sí	Sí
	75	Sí	Sí
20	76	Sí	Sí
	77	No	No
	78	No	No
	79	No	Sí
	80	No	Sí
25	81	No	No
	82	No	Sí
	83	No	No
	84	Sí	Sí
	85	Sí	Sí
30	86	No	Sí
	87	No	Sí
	88	No	Sí
	89	No	Sí
	90	No	No
35	91	No	No
	92	No	Sí
	93	No	No
	94	No	Sí
	95	Sí	Sí
40	96	No	Sí
	97	Sí	Sí
	98	No	Sí
	99	Sí	Sí
	100	No	Sí
45	101	No	No
	102	No	No
	103	No	Sí
	104	No	Sí
	105	No	Sí
50	106	No	Sí
	107	No	Sí
	108	Sí	Sí
	109	No	Sí
	110	No	Sí
55	111	No	No
	112	No	Sí
	113	No	Sí
	114	No	No
	115	No	Sí
60	116	No	Sí
	117	No	No
	118	No	No
	119	No	Sí
	120	No	No

ES 2 668 380 T3

(continuación)

5	121	No	No
	122	No	No
	123	No	No
	124	No	Sí
	125	No	Sí
10	126	Sí	Sí
	127	No	Sí
	128	No	Sí
	129	No	Sí
	130	No	Sí
15	131	No	Sí
	132	No	No
	133	No	Sí
	134	No	Sí
	135	No	Sí
20	136	No	Sí
	137	No	Sí
	138	No	No
	139	No	Sí
	140	No	No
25	141	Sí	No
	142	Sí	Sí
	143	Sí	Sí
	144	Sí	Sí
	145	Sí	Sí
30	146	No	Sí
	147	No	Sí
	148	Sí	Sí
	149	No	Sí
	150	Sí	Sí
35	151	No	No
	152	No	Sí
	153	No	Sí
	154	No	Sí
	155	No	No
40	156	Sí	Sí
	157	Sí	Sí
	158	No	No
	159	No	No
	160	No	No
45	161	No	No
	162	No	No
	163	No	No
	164	No	No
	165	No	No
50	166	No	No
	167	No	No
	168	No	Sí
	169	No	Sí
	170	Sí	Sí
55	171	No	Sí
	172	No	Sí
	173	No	Sí
	174	No	Sí
	175	No	Sí
60	176	No	Sí
	177	No	Sí
	178	No	Sí
	179	Sí	Sí
	180	Sí	Sí

(continuación)

5	181	Sí	Sí
	182	Sí	Sí
	183	No	Sí
	184	Sí	Sí
	185	No	Sí
10	186	Sí	Sí
	187	No	Sí
	188	No	Sí
	189	No	Sí
	190	No	Sí
15	191	No	No
	192	No	No
	193	No	Sí
	194	No	Sí
	195	No	Sí
20	196	No	Sí
	197	No	No
	198	No	Sí
	199	No	Sí
	200	Sí	Sí
25	201	No	Sí
	202	Sí	Sí
	203	No	Sí
	204	No	Sí
	205	No	Sí
30	206	No	Sí
	207	No	Sí
	208	No	Sí
	209	No	Sí
	210	No	No
35	211	No	Sí
	212	Sí	Sí
	213	Sí	Sí
	214	Sí	Sí
	215	Sí	Sí
40	216	No	No
	217	No	Sí
	218	No	Sí
	219	Sí	Sí
	220	No	Sí
45	221	No	No
	222	Sí	Sí
	223	No	Sí
	224	No	No
	225	No	Sí
50	226	No	No
	227	No	No
	228	No	No
	229	No	Sí
	230	No	Sí
55	231	No	Sí
	232	No	Sí
	233	No	No
	234	No	No
	235	No	Sí
60	236	No	Sí
	237	No	Sí
	238	No	No
	239	No	No
	240	No	No
65	241	No	No
	242	No	Sí

ES 2 668 380 T3

(continuación)

5	243	No	No
	244	No	Sí
	245	No	No
	246	No	No
	247	No	No
10	248	No	No
	249	No	Sí
	250	No	No
	251	No	No
	252	No	Sí
15	253	No	No
	254	No	No
	255	No	Sí
	256	No	Sí
	257	No	Sí
20	258	No	Sí
	259	No	Sí
	260	No	Sí
	261	No	Sí
	262	No	Sí
25	263	Sí	Sí
	264	No	Sí
	265	No	Sí
	266	No	Sí
	267	No	Sí
30	268	No	Sí
	269	No	Sí
	270	No	No
	271	No	No
	272	No	Sí
35	273	No	Sí
	274	No	Sí
	275	No	No
	276	No	No
	277	No	Sí
40	278	No	Sí
	279	No	Sí
	280	No	Sí
	281	No	Sí
	282	No	Sí
45	283	No	Sí
	284	No	Sí
	285	No	No
	286	No	Sí
	287	No	Sí
50	288	No	Sí
	289	No	Sí
	290	No	Sí
	291	No	Sí
	292	No	No
55	293	No	Sí
	294	No	Sí
	295	No	Sí
	296	No	Sí
	297	No	Sí
60	298	No	Sí
	299	No	Sí
	300	No	Sí
	301	No	Sí
	302	No	Sí
65	303	No	No

(continuación)

5	304	No	Sí
	305	No	Sí
	306	No	Sí
	307	No	Sí
	308	No	Sí
10	309	No	Sí
	310	No	No
	311	No	No
	312	No	No
15	313	No	Sí

¹: Agonista definido como un compuesto cuyo Emax en el ensayo de unión de ADN ARVP16 (modo agonista) es >20x control DMSO

20 EJEMPLO 46: Ensayo de unión a radioligando de antagonista del canal de Cl⁻, controlado por GABA

[0558] Homogeneizados de membrana de la corteza cerebral (120 g de proteína) se incuban durante 120 minutos a 22°C con 3 nM de [³⁵S]-TBPS en ausencia o presencia del compuesto de ensayo en un tampón que contiene 50 mM Na₂HPO₄/KH₂PO₄ (pH 7,4) y 500 mM NaCl. La unión no específica se determina en presencia de 20 µM picrotoxina. Después de la incubación, las muestras se filtran rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) previamente empapados con 0,3% de PEI y se enjuagan varias veces con 50 mM Tris-HCl se enfrían con hielo usando una cosechadora celular de 96 muestras (Unifilter, Packard) Los filtros se secan y luego se cuentan por radiactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard). Los resultados se expresan como un porcentaje de inhibición de la unión específica de control de radioligando. El compuesto de referencia estándar es picrotoxina, que se ensayó en cada experimento a varias concentraciones para obtener una curva de competición de la que se calcula su CI₅₀.

[0559] En este ensayo, los siguientes compuestos representativos descritos en la presente memoria demostraron una inhibición de menos del 65% a 10 µM en el Ensayo de Enlace a Canal de Clonado de GABA: Compuesto 5, Compuesto 13, Compuesto 124, Compuesto 168, Compuesto 171, Compuesto 208, Compuesto 218, Compuesto 237, Compuesto 268, Compuesto 291.

Ensayo(s) *in vivo*

40 Ejemplo 47: Estudios de xenoinjerto de cáncer de próstata resistente al castrado

[0560] Ratones SCID sin pelo no consanguíneos de sexo masculino de seis a siete semanas de edad (SHO, Charles Rivers Laboratories) fueron sometidos a orquiectomía bilateral bajo anestesia con isoflurano. Células LNCaP/AR se cultivaron en medio RPMI en 5% de CO₂, 37°C. Las células se centrifugaron y se resuspendieron en RPMI al 50% en suero y Matrigel al 50% a 1X 10⁷ células/ml. Las células LNCaP/AR se inyectaron por vía subcutánea (100 µl/animal) en el flanco derecho 3-5 días después de la castración. El volumen del tumor (longitud x anchura²/2) se controló semanalmente. Cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de ~200 mm³, se aleatorizaron animales en grupos de tratamiento. Durante el período de tratamiento, el volumen tumoral se controló dos veces por semana. Al finalizar el estudio, los tumores se recogieron y se almacenaron para realizar análisis adicionales.

Composiciones farmacéuticas

55 Ejemplo 48: Composición parenteral

[0561] Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para la administración mediante inyección (subcutánea, intravenosa, y similares), 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se disuelven en agua estéril y luego se mezclan con 10 mL de 0,9% de solución salina estéril. La mezcla se incorpora a una forma de unidad de dosificación adecuada para administración por inyección.

[0562] En otra realización, los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable: 1,2 g de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X), 2,0 mL de solución tampón de acetato de sodio (0,4 M), HCl (1 N) o NaOH (1 M) (q.s. a pH adecuado), agua (destilada, estéril) (qs a 20 mL). Todos los ingredientes anteriores, excepto agua, se combinan y se agitan y si es necesario, con un ligero calentamiento si es necesario. Luego se agrega una cantidad suficiente de agua.

Ejemplo 49: Solución oral

[0563] Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se prepara una solución acuosa de propilenglicol al 20%. A esto se agrega una cantidad suficiente de compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) para proporcionar una solución de 20 mg/mL del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X).

Ejemplo 50: Cápsula oral

[0564] Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se mezclan con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora a una unidad de dosificación oral tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para administración oral.

[0565] En otra realización, 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se colocan en una cápsula de tamaño 4, o en una cápsula de tamaño 1 (hipromelosa o gelatina dura) y la cápsula está cerrada.

Ejemplo 51: Tableta oral

[0566] Se prepara una tableta al mezclar 48% en peso de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X), 45% en peso de celulosa microcristalina, 5% en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, y 2% en peso de estearato de magnesio. Las tabletas se preparan por compresión directa. El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene en 250 mg.

Ejemplo 52: Composición tópica de gel

[0567] Para preparar una composición farmacéutica tópica gaseosa, 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa) o (X) se mezclan con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. A continuación la mezcla de gel resultante se incorpora en recipientes, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

[0568] Los ejemplos y realizaciones descritas en este documento son solo para fines ilustrativos y diversas modificaciones o cambios sugeridos a las personas expertas en la técnica deben incluirse dentro del espíritu y el alcance de esta aplicación y alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un cáncer dependiente o mediado del receptor de andrógenos que comprende 0,5 mg a 1000 mg de un derivado de 8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octano o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable en el que el derivado 8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octano es:
- 10 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(3-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 15 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(3-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 20 5-(5-(3-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(4-fluoro-3-(2-morfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(4-fluoro-3-(3-morfolinopropoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 25 5-(5-(4-fluoro-3-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(4-fluoro-3-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 30 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;
5-(5-(3-fluoro-4-(2-(piperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(3-fluoro-4-(2-tiomorfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 35 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(piperidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 40 5-(5-(3-fluoro-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(2-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 45 5-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(3-fluoro-4-(3-(pirrolidina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(4-(2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 50 5-(5-(2-fluoro-4-(2-(piperidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(2-fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 55 3-metilo-5-(5-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
5-(5-(3-fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo.
5-(5-(3-fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 60 3-metilo-5-(8-oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
3-metilo-5-(8-oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
5-(8-oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
- 65 3-metilo-5-(8-oxo-6-tioxo-5-(4-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetilo)piperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
3-metilo-5-(5-(4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-

ilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;

5-(5-(4-(2-(4-acetilpiperazina-1-ilo)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

3-metilo-5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;

5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(8-oxo-5-(4-((1-propionilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-isobutirilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de etilo

5-(5-(4-((1-acetilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-etilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-(2-hidroxietilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-(2-hidroxietilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-(metilsulfonilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-Isopropilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

2-(4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-ilo)acetato de etilo;

4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxamida;

o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que el derivado 8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octano es:

5-(5-(4-((1-Metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(piperidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(2-Fluoro-4-(2-(piperidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(2-Fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

3-Metilo-5-(5-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo

5-(5-(3-Fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilo-

picolinonitrilo;

3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;

5-(8-Oxo-5-(4-(piperidina-4-iloxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(8-Oxo-5-(4-((1-propionilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-isobutirilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de etilo;

5-(5-(4-((1-acetilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-Etilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-(2-Hidroxietilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilo-

picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-(2-hidroxietilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-(Metilosulfonilo)piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

5-(5-(4-((1-Isopropilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

2-(4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxina)piperidina-1-ilo)acetato de etilo;

4-(4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ilo)fenoxi)piperidina-1-carboxamida;
o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 **3.** La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que el derivado 8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octano es:

5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
10 5-(5-(3-Fluoro-4-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(4-Fluoro-3-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
15 5-(5-(4-Fluoro-3-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;
5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(piperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
20 5-(5-(4-(2-(4-Metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(2-Fluoro-4-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
25 5-(5-(2-Fluoro-4-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
3-Metilo-5-(8-oxo-6-tioxo-5-(4-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetilo)piperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
3-Metilo-5-(5-(4-(2-(4-Metilpiperazina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
30 5-(5-(4-(2-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 **4.** La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que el derivado 8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octano es:

5-(5-(3-Fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
40 5-(5-(3-Fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(4-Fluoro-3-(2-morfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(4-Fluoro-3-(3-morfolinopropoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;

45 o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma.

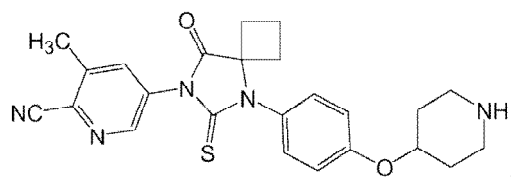
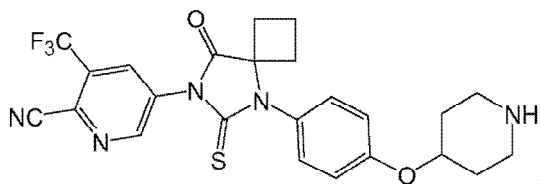
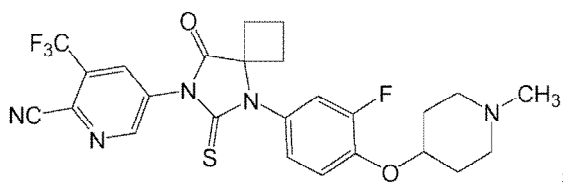
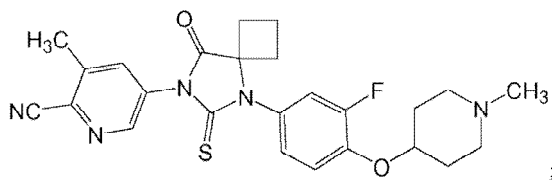
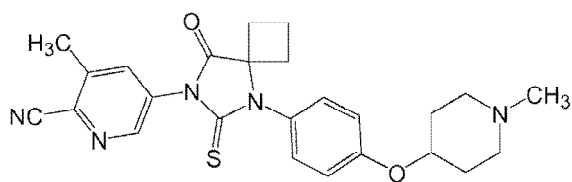
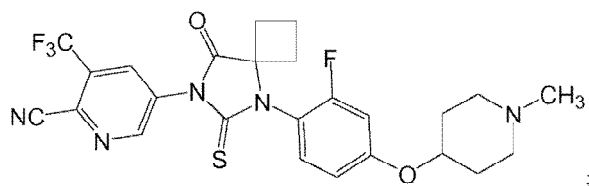
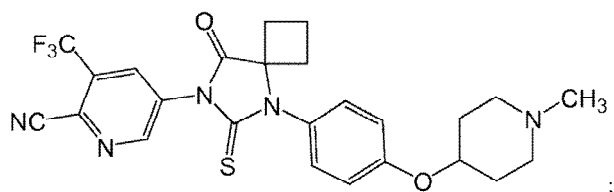
5. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que el derivado 8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octano es:

50 5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(pirrolidina-1-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(3-Fluoro-4-(2-tiomorfolinoetoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
55 5-(5-(3-Fluoro-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(3-Fluoro-4-(3-(pirrolidina-1-ilo)propoxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
60 3-Metilo-5-(8-oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo;
5-(8-Oxo-5-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo;
5-(5-(4-((1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo;
65 5-(5-(4-(2-(1,1-Dioxidothiomorpholino)etoxi)-3-fluorofenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-

(trifluorometilo)picolinonitrilo;

o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 6. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que el derivado 8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octano es:



o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que el derivado de 8-oxo-6-tioxo-5,7-

diazaspiro[3.4]octano es:

- (i) 5-(5-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma; o
- (ii) 5-(5-(2-fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma; o
- (iii) 3-metilo-5-(5-(4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma; o
- (iv) 5-(5-(3-fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-metilpicolinonitrilo o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma; o
- (v) 5-(5-(3-fluoro-4-((1-metilpiperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma; o
- (vi) 3-metilo-5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)picolinonitrilo o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma; o
- (vii) 5-(8-oxo-5-(4-(piperidina-4-ilo)oxi)fenilo)-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la dosis es para administración una vez al día o en dosis divididas a intervalos de un día.

9. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento del cáncer de próstata o cáncer de mama en un paciente humano.

10. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 9, en la que el cáncer es un cáncer dependiente de hormonas.

11. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en una única forma de dosificación o en una forma de dosificación dividida.

12. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende adicionalmente un agente farmacéuticamente activo adicional, por ejemplo es un agente anticáncer, por ejemplo, en el que el agente anticancerígeno comprende

- (i) gosipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido transretinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, todo ácido transretinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib, geldanamicina, 17-N-Alilamino-17-Demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352, paclitaxel, o un análogo de paclitaxel, o
- (ii) abiraterona, adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; acodazol hidroclicloruro; acronina; adozelesin; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetometida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastato; benzodepa; bicalutamida; hidroclicloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; broprimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesiloato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; daunorubicina clorhidrato; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziouona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidroclicloruro de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estraminaina; sodio de fosfato de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidroclicloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; hidroclicloruro de gemcitabina; hidroxiurea; hidroclicloruro de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluida la interleuquina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-nl; interferón alfa-n3; interferón beta-1 a; interferón gamma-1 b; iproplatino; hidroclicloruro de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidroclicloruro de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de laoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meuredepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidroclicloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; pelinomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; hidroclicloruro de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simcezeno; sparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiampirina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina;

clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vidpidina; sulfato de vinilo; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; o clorhidrato de zorubicina, o

(iii) Dolastatina 10, isetionato de mivobulina, Vincristina, NSC-639829, Discodermolida, ABT-751, Altorhirtinas (como Altorirtina A y Altorirtina C), Espongistatinas (como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), Hidrocloruro de cemadotina, Epotilonas A (Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C, Epotilona D, Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N-óxido, Epotilona A N-óxido, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B, 21-hidroxiépitolona D, 26-fluoroepotilona, Auristatina PE, Soblidotina, Sulfato de vincristina, Criptoficina 52, Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina, Oncocidina A1 Fijianolida B, Laulimalide, Narcosine, Nascapina, Hemiassterlina, acetilacetato de Vanadoceno, Eleuterobinas de Indanocina (tales como Desmetileleuterobina, Desatleleuterobina, Isoeleuterobina A, and Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina, Halicondrina B, Diazonamida A, Tacalonolida A, Diozostatina, (-)-Fenilaminina, Mioseverina B o Sodio de fosfato de resverastatina.

13. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 12, en la que el agente farmacéuticamente activo adicional es un antibiótico, un antiestrógeno, un antiandrógeno, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, un agente trombolítico, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un corticosteroide, un analgésico, un inhibidor de la cinasa, un inhibidor de HSP90, un inhibidor de la deacetilasa de histona (HDAC) o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

14. La composición farmacéutica para uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, formulada en una forma de dosificación oral.

15. La composición farmacéutica para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, formulada en forma de dosificación oral y que contiene el derivado de 8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octano en una cantidad de 1 mg a 500 mg.