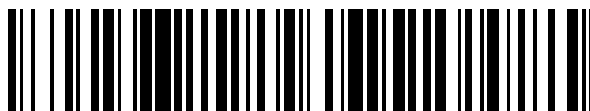


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 640**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 37/02** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 211/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2013 PCT/US2013/055313**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028829**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2013 E 13829428 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2884978**

54 Título: **Ligandos opioides kappa novedosos**

30 Prioridad:

**16.08.2012 US 201261683861 P**

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

**26.03.2020**

73 Titular/es:

**THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (100.0%)  
10550 North Torrey Pines Road  
La Jolla, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**ROBERTS, EDWARD;  
GUERRERO, MIGUEL A.;  
URBANO, MARIANGELA y  
ROSEN, HUGH**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI , Peter**

ES 2 750 640 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Ligandos opioides kappa novedosos

5 **DECLARACIÓN DE APOYO GUBERNAMENTAL**

Esta invención se hizo con apoyo gubernamental en virtud de la subvención número MH084512-02, otorgada por los Institutos Nacionales de Salud. El Gobierno de EE.UU. tiene ciertos derechos sobre la presente invención.

10 **Antecedentes**

El receptor opioide kappa (KOR) es un miembro de la familia de receptores opioides que se une al péptido opioide dinorfina como el ligando endógeno primario. KOR tiene una distribución amplia pero distinta en el cerebro, la médula espinal y las neuronas del dolor. Recientemente, ha habido avances significativos en la comprensión del papel de KOR en el control de la cognición y la emoción, además de la comprensión de su participación en enfermedades neurológicas tales como epilepsia y dolor neuropático. Estas patologías comparten la característica común de la alteración de la inducción de neuroplasticidad. Si bien esta no es una idea particularmente nueva en la epilepsia, un esquema emergente en el campo de los trastornos psiquiátricos es que las enfermedades tales como la adicción y la depresión, también provienen de la alteración de la fisiología sináptica normal y la neuroplasticidad aberrante que finalmente conducen al aprendizaje inadaptado. Los receptores opioides kappa han sido investigados recientemente por su potencial terapéutico en el tratamiento de la adicción (Hasebe K, Kawai K, Suzuki T, Kawamura K, Tanaka T, Narita M, Nagase H, Suzuki T (2004) "Possible pharmacotherapy of the opioid kappa receptor agonist for drug dependence" *Annals of the New York Academy of Sciences* 1025: 404-13), y la evidencia apunta a que la dinorfina es uno de los mecanismos de control de adicciones naturales del cuerpo (Frankel PS, Alburges ME, Bush L, Hanson GR, Kish SJ (2008) "Striatal and ventral pallidum dynorphin concentrations are markedly increased in human chronic cocaine users" *Neuropharmacology* 55 (1): 41-6).

En los modelos experimentales de "adicción", también se ha demostrado que el receptor opioide kappa influye en la recaída inducida por el estrés con respecto al comportamiento de búsqueda de drogas. Para el individuo drogodependiente, el riesgo de recaída es un obstáculo importante para liberarse de las drogas. Informes recientes demostraron que los KOR son necesarios para la reinstauración inducida por el estrés de la búsqueda de cocaína (Beardsley PM, Howard JL, Shelton KL, Carroll FI (2005) "Differential effects of the novel kappa opioid receptor antagonist, JD1c, on reinstatement of cocaine-seeking induced by footshock stressors vs cocaine primes and its antidepressant-like effects in rats" *Psychopharmacology* (Berl.) 183 (1): 118-26; Redila VA, Chavkin C (2008). "Stress-induced reinstatement of cocaine seeking is mediated by the kappa opioid system" *Psychopharmacology* 200 (1): 59-70; Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE (2000) "Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors" *Journal of psychoactive drugs* 32 Suppl: i-iv, 1-112). También se ha informado que el sistema opioide dinorfina-Kappa es crítico para la búsqueda de drogas inducida por estrés. En modelos animales, se ha demostrado que el estrés potencia el comportamiento de recompensa de cocaína de una manera dependiente de los opioides kappa (McLaughlin JP, Marton-Popovici M, Chavkin C. (2003) "Kappa opioid receptor antagonism and prodynorphin gene disruption block stress-induced behavioral responses" *The Journal of Neuroscience* 23 (13): 5674-83; Mash, Deborah C. (2006) "Social defeat stress-induced behavioral responses are mediated by the endogenous kappa opioid system" *Neuropsychopharmacology* 31 (4): 787-94). Es probable que estos efectos sean causados por el ansia de drogas inducida por estrés que requiere la activación del sistema dinorfina-KOR. Aunque parezca paradójico, es bien sabido que el consumo de drogas produce un cambio de la homeostasis a la alostasis.

Se ha sugerido que la disforia inducida por la abstinencia o la disforia inducida por el estrés puede actuar como una fuerza impulsora por la cual el individuo busca alivio mediante la ingesta de drogas. Las propiedades gratificantes de la droga están alteradas, y resulta evidente que la activación de opioides kappa después del estrés aumenta sus propiedades gratificantes y provoca la potenciación del comportamiento de recompensa, o el reinstauración con respecto a la búsqueda de drogas. La activación inducida por el estrés de los receptores opioides kappa probablemente se deba a múltiples mecanismos de señalización. Los receptores opioides kappa tienen efectos marcados en todos los tipos de adicción, incluido el abuso de alcohol y opiáceos. La adicción a la cocaína, así como la adicción al alcohol u otras drogas, es un problema mundial que tiene graves consecuencias sociales, mentales y físicas. Si bien se han intentado diversas formas de prevención y/o tratamiento de la adicción, sigue existiendo la necesidad de una mejora. Por ejemplo, se han utilizado moléculas pequeñas como drogas para disminuir las afecciones físicas y/o mentales asociadas con la adicción.

Ahora se cree que los elementos disfóricos del estrés contribuyeron al desarrollo de estados de ansiedad y depresión clínica. Existe evidencia reciente que sugiere que los componentes disfóricos del estrés están codificados por el sistema dinorfina-KOR (Land BB, Bruchas MR, Lemos JC, Xu M, Melief EJ, Chavkin C (2008) "The dysphoric component of stress is encoded by activation of the dynorphin kappa-opioid system" *J Neurosci* 28(2):407-414). Se ha demostrado que el estrés disminuye la expresión de BDNF, lo que a su vez predispone al individuo al estado depresivo. Se ha demostrado que el pretratamiento agudo con altas dosis de norBNI aumenta la expresión de ARNm de BDNF en el área del hipocampo y la amígdala (Zhang H, Shi YG, Woods JH, Watson SJ, Ko MC (2007) "Central

kappa-opioid receptor mediated antidepressant-like effects of nor Binaltorphimine: behavioral and BDNF mRNA expression studies" *Eur J Pharmacol* 570(1-3):89-96; Duman RS, Monteggia LM (2006) "A neurotrophic model for stress-related mood disorders" *Biol Psychiatry* 59(12): 1116-1127).

- 5 Varios estudios conductuales que usan agonistas/antagonistas de KOR, así como animales inactivados han demostrado un papel potencial para el sistema dinorfina-KOR en la analgesia del dolor neuropático. (Gaveriaux-Ruff C, Kieffer BL (2002) "Opioid receptor genes inactivated in mice: the highlights" *Neuropeptides* 36 (2-3): 62-71).

10 Existe una gran cantidad de evidencia que sugiere que el péptido dinorfina y la expresión del mensaje se regulan positivamente tanto en seres humanos epilépticos como en modelos animales de epilepsia, lo que sugiere que el sistema dinorfina-KOR desempeña un papel importante en la enfermedad. (Bausch SB, Esteb TM, Terman GW, Chavkin C (1998) "Administered and endogenously released kappa opioids decrease pilocarpine-induced seizures and seizure-induced histopathology" *J Pharmacol Exp Ther* 284(3):1147-1155; de Lanerolle NC, Williamson A, Meredith C et al (1997) "Dynorphin and the kappa 1 ligand [3H] U69,593 binding in the human epileptogenic hippocampus" *Epilepsy Res* 28(3): 189-205; Loacker S, Sayyah M, Wittmann W, Herzog H, Schwarzer C (2007) "Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: anticonvulsant net effect via kappa opioid receptors" *Brain* 130(pt 4): 1017-1028; Houser CR, Miyashiro JE, Swartz BE, Walsh GO, Rich JR, Delgado-Escueta AV (1990) "Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy" *J Neurosci* 10(1):267-282; De Sarro GB, De Sarro A (1993) "Anticonvulsant properties of non-competitive antagonists of the N-methyl-D-aspartate receptor in genetically epilepsy-prone rats: comparison with CPPene" *Neuropharmacology* 32(1):51-58).

25 Se ha sugerido que el sistema dinorfina-KOR está involucrado en el proceso de aprendizaje. Se ha demostrado una correlación negativa entre el nivel de aprendizaje espacial y el nivel de inmunorreactividad de la dinorfina en la formación del hipocampo (Jiang HK, Owyang VV, Hong JS, Gallagher M (1989) "Elevated dynorphin in the hippocampal formation of aged rats: relation to cognitive impairment on a spatial learning task" *Proc Natl Acad Sci USA* 86(8):2948-2951). En seres humanos, el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer tiene un aumento significativo en la expresión de dinorfina en comparación con los controles de la misma edad (Mathieu-Kia AM, Fan LQ, Kreek MJ, Simon EJ, Hiller JM (2001) "Mu-, delta- and kappa-opioid receptor populations are differentially altered in distinct areas of postmortem brains of Alzheimer's disease patients" *Brain Res* 893(1-2):121-134).

35 El documento WO-A-2011/050198 divulga compuestos de octahidropirrol[3,4-c]pirrol disustituidos que son útiles como moduladores del receptor de orexina. Como tales, los compuestos pueden usarse para tratar el insomnio.

El documento WO-A-2006/123121 describe compuestos que inhiben miembros de la familia de enzimas histona desacetilasa. Los compuestos son útiles para tratar enfermedades tales como enfermedades proliferativas celulares, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes o diabetes.

40 Alistair D. G. Donald et al. describen el diseño y la síntesis de nuevos inhibidores del ácido pirimidina hidroxámico de histona desacetilasas en *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 20 (2010), 6657-6660.

45 Se explica el descubrimiento de una serie de antagonistas H4 humanos potentes y selectivos que utilizan la eficiencia del ligando y las bibliotecas para explorar la relación estructura-actividad por M. Abid Massod et al. en *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* 21 (2011), 6591-6595.

El documento EP-A-2686312 divulga N-ciclopropil-N-piperidinilbenzamidas como moduladores GPR119 que pueden usarse para el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes, dislipidemia u obesidad.

50 El documento WO-A-2008/059335 se refiere a derivados de diarilo, dipiridinilo y aril-piridinilo y los usos de los mismos para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos mediados por los receptores opioides.

Se divulgan nuevos compuestos de 3,4-disustituido-4-aril-piperidina en el documento US-A-2004/0186135, que son útiles como antagonistas de los receptores opioides.

55 El documento WO-A-99/42463 desvela derivados de quinoxalina sustituidos como antagonistas del receptor de interleucina-8.

El documento WO-A-2006/052913 describe pirazolo[1,5-a]pirimidinas como inhibidores de proteína cinasas.

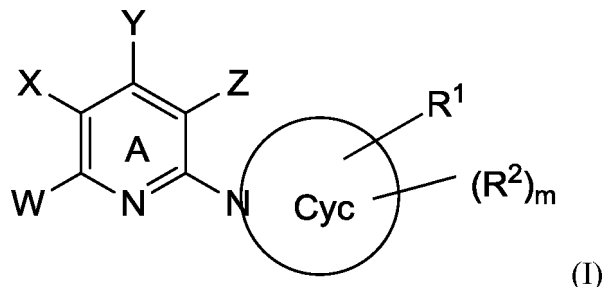
60 El documento US-B-6.562.827 se refiere a amidas sustituidas heterocíclicamente que son útiles en productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades en las que se producen niveles elevados de interleucina-1.

Se divulgan nuevos ligandos del receptor vanilloide en el documento US-A-2007/0105861.

65 **Sumario**

La presente invención se refiere en diversas realizaciones a ligandos novedosos de receptores opioides kappa, es decir, moduladores de la clase de receptores opioides denominados receptores Kappa ( $\kappa$ ). En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

5



en la que

10 el anillo designado A puede comprender además un átomo de nitrógeno adicional en cualquier posición que lleve cualquiera de W, X, Y, o Z, siempre que el grupo respectivo W, X, Y, o Z esté ausente de esa posición;

W es H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), o halo;

15 X es H, halo, nitro, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9),  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ alquilo (C1-C6),  $\text{CO}_2\text{R}$ , o heteroarilo;

Y es H, halo, alquilo (C1-C6), o cicloalquilo (C3-C9);

20 Z es halo, hidroxilo,  $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ , CN, heteroarilalquilo ( $\text{C}_0\text{-C}_6$ ), hidroxialquilo (C1-C6),  $\text{HC}(=\text{O})$ ,  $(\text{C1-C6})\text{C}(=\text{O})$ , o  $\text{CR}(=\text{NOR})$ ;

en la que cada R seleccionado independientemente es H, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), arilo (C6-C10), o aril (C6-C10)-alquilo (C1-C6);

25

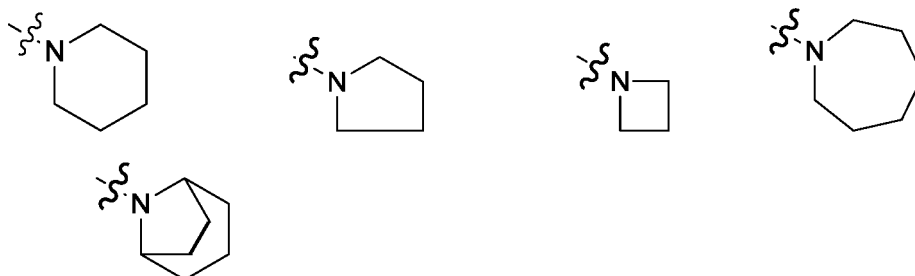
o, cualquier par adyacente de W, X, e Y, junto con los átomos a los que están unidos, puede formar un cicloalquilo condensado, heterociclilo, o arilo, o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar mono o independientemente multisustituido con alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), halo, nitro,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ alquilo (C1-C6),  $\text{CO}_2\text{R}$ , o heteroarilo;

30

en la que cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo de W, X, Y, o Z, puede estar sin sustituir o puede estar mono o independientemente multisustituido con alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), halo, nitro,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ alquilo (C1-C6),  $\text{CO}_2\text{R}$ , o heteroarilo;

el sistema anular Cyc es una cualquiera de

35



en las que  $\text{R}^1$  y, opcionalmente,  $(\text{R}^2)_m$ , están unidos al mismo en cualquier posición, y en las que una línea ondulada indica un punto de enlace;

40

$\text{R}^1$  es  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$ , en la que  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, en la que cualquier alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 J seleccionado independientemente, y en la que cualquier heterociclilo o cicloalquilo es monocíclico, bicíclico, o tricíclico; en la que  $n = 0, 1, \text{ o } 2$ ;

45

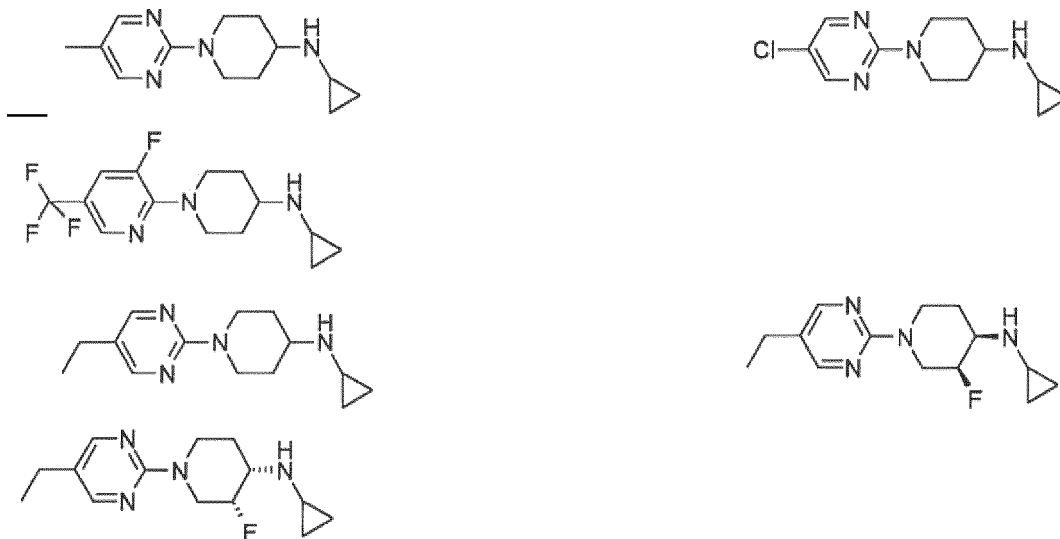
$\text{R}^2$  es alquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), OR,  $\text{CO}_2\text{R}$ , o halo, en la que  $m = 0, 1, \text{ o } 2$ ;

J es independientemente en cada caso OR, alquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9),  $\text{CO}_2\text{R}$ , o

halo;

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea uno de los siguientes compuestos:

5



10 En diversas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto para su uso en un método para modular un receptor opioide Kappa, que comprende poner en contacto el receptor con una cantidad eficaz o concentración de un compuesto de fórmula (I) de la invención. El receptor opioide Kappa puede disponerse dentro del tejido humano vivo, tal como en un paciente que padece un trastorno disociativo o dolor.

20 En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno disociativo o dolor en un paciente que lo necesita.

En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto para su uso en la provisión de neuroprotección a un paciente.

25 En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto para su uso en la modulación del sistema inmunitario en un paciente.

En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto para su uso en la inducción de diuresis en un paciente.

### 30 Descripción detallada

#### Definiciones

35 Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

40 El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, cuando se refiere a un valor o intervalo numérico, permite un grado de variabilidad en el valor o intervalo, por ejemplo, dentro del 10 %, o dentro del 5 % de un valor establecido o de un límite establecido de un intervalo.

Todas las composiciones porcentuales se dan como porcentajes en peso, a menos que se indique de otro modo.

45 Todos los pesos moleculares promedio de los polímeros son pesos moleculares promedio en peso, a menos que se especifique de otro modo.

Como se usa en el presente documento, "individuo" (como en el sujeto del tratamiento) o "paciente" se refiere tanto a mamíferos como a no mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos; primates no humanos, por ejemplo, simios y monos; y no primates, por ejemplo, perros, gatos, ganado, caballos, ovejas y cabras. Los no mamíferos incluyen, por ejemplo, peces y aves.

5 El término "enfermedad" o "trastorno" o "afección" se usan indistintamente, y se usan para referirse a enfermedades o afecciones en las que un receptor opioide kappa ( $\kappa$ ) desempeña un papel en los mecanismos bioquímicos implicados en la enfermedad o afección o síntoma o síntomas de las mismas de tal forma que se pueda lograr un efecto terapéuticamente beneficioso actuando sobre un receptor opioide kappa. "Actuar sobre" un receptor opioide kappa, o "modular" un receptor opioide kappa, puede incluir la unión a un receptor opioide kappa y/o inhibir la bioactividad de un receptor opioide kappa y/o regular alostéricamente la bioactividad de un receptor opioide kappa *in vivo*.

10 La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa para describir la terapia a un individuo que padece un trastorno, se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que es eficaz para inhibir o actuar de otro modo sobre un receptor opioide kappa en los tejidos del individuo en los que un receptor opioide kappa involucrado en el trastorno está activo, en el que dicha inhibición u otra acción se produce en un grado suficiente para producir un efecto terapéutico beneficioso.

15 "Sustancialmente", como se usa el término en el presente documento, significa completamente o casi completamente; por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de un componente no tiene nada del componente o contiene tal cantidad traza que ninguna propiedad funcional relevante de la composición se ve afectada por la presencia de la cantidad traza, o un compuesto es "sustancialmente puro" si solamente hay trazas insignificantes de impurezas presentes.

20 "Tratar" o "tratamiento" dentro del significado del presente documento se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la inhibición de la progresión adicional o empeoramiento de estos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno, o curación de la enfermedad o trastorno. De forma similar, como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, en su totalidad o parcialmente, los síntomas asociados con el trastorno o afección, o detiene o ralentiza la evolución o empeoramiento de estos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o afección. En particular, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado.

Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que los efectos tóxicos o perjudiciales de los compuestos de la invención quedan superados por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

35 Frases tales como "en condiciones adecuadas para proporcionar" o "en condiciones suficientes para producir", o similares, en el contexto de métodos de síntesis, como se usa en el presente documento, se refiere a condiciones de reacción, tales como tiempo, temperatura, disolvente, concentraciones de reactante, y similares, que están dentro de la habilidad habitual para que un experimentador varíe, que proporcionan una cantidad o rendimiento útil de un producto de reacción. No es necesario que el producto de reacción deseado sea el único producto de reacción o que los materiales de partida se consuman por completo, siempre que el producto de reacción deseado pueda aislarse o usarse de otro modo.

45 Por "químicamente factible" se entiende una disposición de unión o un compuesto donde no se violan las reglas generalmente entendidas de la estructura orgánica; por ejemplo, se entendería que una estructura, dentro de una definición de una reivindicación que contendría, en ciertas situaciones, un átomo de carbono pentavalente, no existiría en la naturaleza, no está dentro de la reivindicación. Las estructuras divulgadas en el presente documento, en todas sus realizaciones, pretenden incluir solo estructuras "químicamente viables", y cualquier estructura mencionada que no sea químicamente viable, por ejemplo, en una estructura mostrada con átomos o grupos variables, no pretende divulgarse o reivindicarse en el presente documento.

50 Un "análogo" de una estructura química, como se usa el término en el presente documento, se refiere a una estructura química que conserva una similitud sustancial con la estructura parental, aunque puede no derivarse fácilmente sintéticamente de la estructura parental. Una estructura química relacionada que se deriva fácilmente sintéticamente de una estructura química parental se conoce como "derivada".

55 Cuando se especifica que un sustituyente es un átomo o átomos de identidad especificada, "o un enlace", se hace referencia a una configuración cuando el sustituyente es "un enlace" en el que los grupos que están inmediatamente adyacentes al sustituyente especificado están directamente conectados entre sí en una configuración de enlace químicamente viable.

60 Están previstas todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas de una estructura, a no ser que se indique específicamente una estereoquímica o forma isomérica concreta. Los compuestos usados en la presente invención pueden incluir isómeros ópticos enriquecidos o resueltos para todos o cada uno de los átomos asimétricos como resulta evidente de las representaciones gráficas, en cualquier grado de enriquecimiento. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales, pueden aislarse o sintetizarse para que estén sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diastereoméricas, y todos estos están dentro del

alcance de la invención.

Como se usa en el presente documento, los términos "compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz. Solo los compuestos estables se contemplan en el presente documento.

Una "molécula pequeña" se refiere a un compuesto orgánico, que incluye un compuesto organometálico, de un peso molecular inferior a aproximadamente 2 kDa, que no es un polinucleótido, un polipéptido, un polisacárido o un polímero sintético compuesto por una pluralidad de unidades repetitivas.

En cuanto a cualquiera de los grupos descritos en el presente documento, que contienen uno o más sustituyentes, se entiende que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente poco práctico y/o sintéticamente no viable. Además, los compuestos de esta materia objeto divulgada incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

En diversas realizaciones, el compuesto o conjunto de compuestos, tales como los que se encuentran entre los compuestos de la invención o se usan en los métodos de la invención, puede ser uno cualquiera de cualquiera de las combinaciones y/o subcombinaciones de las realizaciones enumeradas anteriormente.

Cuando se hace referencia a un grupo, por ejemplo, un grupo "alquilo", sin ninguna limitación en el número de átomos en el grupo, se entiende que la reivindicación es definitiva y limitada con respecto al tamaño del grupo alquilo, ambos por definición; es decir, el tamaño (el número de átomos de carbono) que posee un grupo, tal como un grupo alquilo, es un número finito, menor que el número total de átomos de carbono en el universo y limitado por la comprensión del experto en la técnica en cuanto al tamaño del grupo como razonable para una entidad molecular; y por funcionalidad, es decir, el tamaño del grupo, tal como el grupo alquilo, está limitado por las propiedades funcionales que el grupo otorga a una molécula que contiene el grupo tal como la solubilidad en medios líquidos acuosos u orgánicos. Por lo tanto, una reivindicación que mencione un "alquilo" u otro grupo químico o resto está definida y limitada, ya que el número de átomos en el grupo no puede ser infinito.

La inclusión de una forma isotópica de uno o más átomos en una molécula que es diferente de la distribución isotópica de origen natural del átomo en la naturaleza se denomina "forma marcada isotópicamente" de la molécula. Todas las formas isotópicas de los átomos se incluyen como opciones en la composición de cualquier molécula, a menos que se indique una forma isotópica específica de un átomo. Por ejemplo, cualquier átomo de hidrógeno o conjunto del mismo en una molécula puede ser cualquiera de las formas isotópicas de hidrógeno, es decir, protio ( $^1\text{H}$ ), deuterio ( $^2\text{H}$ ), o tritio ( $^3\text{H}$ ) en cualquier combinación. De forma similar, cualquier átomo de carbono o conjunto de del mismo en una molécula puede ser cualquiera de las formas isotópicas de los carbonos, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , o  $^{14}\text{C}$ , o cualquier átomo de nitrógeno o conjunto del mismo en una molécula puede ser cualquiera de las formas isotópicas de nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ , o  $^{15}\text{N}$ . Una molécula puede incluir cualquier combinación de formas isotópicas en los átomos componentes que constituyen la molécula, seleccionándose independientemente la forma isotópica de cada átomo que forma la molécula. En una muestra multimolecular de un compuesto, no todas las moléculas individuales tienen necesariamente la misma composición isotópica. Por ejemplo, una muestra de un compuesto puede incluir moléculas que contienen diversas composiciones isotópicas diferentes, tal como en una muestra radiomarcada con tritio o  $^{14}\text{C}$ , donde solo una fracción del conjunto de moléculas que componen la muestra macroscópica contiene un átomo radiactivo. También se entiende que muchos elementos que no están enriquecidos isotópicamente de manera artificial son mezclas de formas isotópicas de origen natural, tales como  $^{14}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ ,  $^{32}\text{S}$  y  $^{34}\text{S}$ , etc. Una molécula como se menciona en el presente documento se define como la inclusión de formas isotópicas de todos sus elementos constituyentes en cada posición de la molécula. Como es bien sabido en la técnica, los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse mediante los métodos usuales de síntesis química, excepto sustituyendo una molécula precursora marcada isotópicamente. Los isótopos, radiomarcados o estables, se pueden obtener por cualquier método conocido en la técnica, tal como generación por absorción de neutrones de un nucleido precursor en un reactor nuclear, por reacciones de ciclotrón, o por separación isotópica, tal como por espectrometría de masas. Las formas isotópicas se incorporan a los precursores según se requiera para su uso en cualquier ruta sintética particular. Por ejemplo,  $^{14}\text{C}$  y  $^3\text{H}$  pueden prepararse usando neutrones generados en un reactor nuclear. Después de la transformación nuclear,  $^{14}\text{C}$  y  $^3\text{H}$  se incorporan en las moléculas precursoras, seguido de una elaboración adicional según sea necesario.

El término "grupo protector de amino" o "protegido con N", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos y que luego pueden eliminarse para revelar la amina. Los grupos protectores de amino usados comúnmente se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3ª Edición, 1999). Los grupos protectores de amino incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo,  $\alpha$ -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y similares; grupos sulfonilo tales como benzenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos alcoxi o ariloxycarbonilo (que forman uretanos con la amina protegida) tales como benciloxycarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxycarbonilo, p-

metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo,  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, alcoxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetiloxicarbonilo (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Los grupos protectores de amina también incluyen grupos protectores de amino cíclicos tales como ftaloílo y ditiosuccinimidilo, que incorporan el nitrógeno amino en un heterociclo. Típicamente, los grupos protectores de amino incluyen formilo, acetilo, benzoílo, pivaloílo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, Alloc, Teoc, bencilo, Fmoc, Boc y Cbz. Está bien dentro de la capacidad del experto seleccionar y usar el grupo protector de amino apropiado para la tarea sintética en cuestión.

El término "grupo protector de hidroxilo" o "protegido con O" como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo OH contra reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos y que luego pueden eliminarse para revelar la amina. Los grupos protectores de hidroxilo usados comúnmente se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3ª Edición, 1999). Los grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloílo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo,  $\alpha$ -clorobutirilo, benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-nitrobenzoílo, y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos aciloxi (que forman uretanos con la amina protegida) tales como benciloxicarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo,  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, alcoxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetiloxicarbonilo (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Está bien dentro de la capacidad del experto seleccionar y usar el grupo protector de hidroxilo apropiado para la tarea sintética en cuestión.

En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico como se define en el presente documento en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por uno o más enlaces a un átomo diferente de hidrógeno tal como, pero sin limitación, un halógeno (es decir, F, Cl, Br, e I); un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, grupos aralquilo, grupos oxo(carbonilo), grupos carboxilo incluyendo ácidos carboxílicos, carboxilatos, y ésteres de carboxilato; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos alquil y arilsulfuro, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonilo, y grupos sulfonamida; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, hidroxilaminas, nitrilos, grupos nitro, N-óxidos, hidrazidas, azidas, y enaminas; y otros heteroátomos en otros grupos diversos.

Los ejemplos no limitantes de sustituyentes J que se pueden unir a un átomo de carbono sustituido (u otro) incluyen F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')<sub>2</sub>, CN, NO, NO<sub>2</sub>, ONO<sub>2</sub>, azido, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, R', O (oxo), S (tiono), metilendioxi, etilendioxi, N(R')<sub>2</sub>, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')<sub>2</sub>, OC(O)N(R')<sub>2</sub>, C(S)N(R')<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R')C(O)R', (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R')N(R')<sub>2</sub>, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', N(R')N(R')CON(R')<sub>2</sub>, N(R')SO<sub>2</sub>R', N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>, N(R')C(S)N(R')<sub>2</sub>, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')<sub>2</sub>, C(O)N(OR')R', o C(=NOR')R', en las que R' puede ser un hidrógeno o un resto a base de carbono, y en las que el resto a base de carbono puede estar adicionalmente sustituido; por ejemplo, en las que R' puede ser hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en las que cualquier alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo o R' pueden estar independientemente mono o multisustituidos con J; o en las que dos grupos R' unidos a un átomo de nitrógeno o a átomos de nitrógeno adyacentes pueden formar, junto con el átomo o átomos de nitrógeno, un heterociclilo, que puede estar mono o multisustituido independientemente con J.

Cuando un sustituyente es monovalente, tal como, por ejemplo, F o Cl, está unido al átomo que está sustituyendo por un enlace sencillo. Cuando un sustituyente es más que monovalente, tal como O, que es divalente, puede unirse al átomo que está sustituyendo por más de un enlace, es decir, un sustituyente divalente está unido por un doble enlace; por ejemplo, un C sustituido con O forma un grupo carbonilo, C=O, que también puede escribirse como "CO", "C(O)", o "C(=O)", en las que el C y el O están unidos por dobles enlaces. Cuando un átomo de carbono está sustituido con un grupo de oxígeno de doble enlace (=O), el sustituyente de oxígeno se denomina grupo "oxo". Cuando un sustituyente divalente, tal como NR, está unido por doble enlace a un átomo de carbono, el grupo C(=NR) resultante se denomina grupo "imino". Cuando un sustituyente divalente, tal como S, está unido por doble enlace a un átomo de carbono, el grupo C(=S) resultante se denomina grupo "tiocarbonilo" o "tiono".



5 Como alternativa, un sustituyente divalente, tal como O o S, puede conectarse por dos enlaces sencillos a dos átomos de carbono diferentes. Por ejemplo, O, un sustituyente divalente, puede unirse a cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes para proporcionar un grupo epóxido, o el O puede formar un grupo de éter puente, denominado grupo "oxi", entre átomos de carbono adyacentes o no adyacentes, por ejemplo, puenteados los carbonos 1,4 de un grupo ciclohexilo para formar un sistema [2.2.1]-oxabicyclo. Además, cualquier sustituyente puede unirse a un carbono u otro átomo mediante un enlazador, tal como  $(\text{CH}_2)_n$  o  $(\text{CR}'_2)_n$  en las que n es 1, 2, 3, o más, y cada R' se selecciona independientemente.

10 Los grupos C(O) y S(O)<sub>2</sub> también pueden unirse a uno o dos heteroátomos, tales como nitrógeno u oxígeno, en lugar de a un átomo de carbono. Por ejemplo, cuando un grupo C(O) está unido a un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, el grupo resultante se denomina "amida" o "carboxamida". Cuando un grupo C(O) está unido a dos átomos de nitrógeno, el grupo funcional se denomina "urea". Cuando un C(O) está unido a un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, el grupo resultante se denomina "carbamato" o "uretano". Cuando un grupo S(O)<sub>2</sub> está unido a un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, la unidad resultante se denomina "sulfonamida". Cuando un grupo S(O)<sub>2</sub> está unido a dos átomos de nitrógeno, la unidad resultante se denomina "sulfamato".

20 Los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno sustituidos, así como otros grupos sustituidos, también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno se reemplazan por uno o más enlaces, incluyendo dobles o triples enlaces, a un átomo de carbono, o un heteroátomo tal como, pero sin limitación, oxígeno en grupos carbonilo (oxo), carboxilo, éster, amida, imida, uretano y urea; y nitrógeno en iminas, hidroximinas, oximas, hidrazonas, amidinas, guanidinas, y nitrilos.

25 Los grupos de anillo sustituido tales como los grupos cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo también incluyen anillos y sistemas anulares condensados en los que un enlace a un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un enlace a un átomo de carbono. Por lo tanto, los grupos cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo sustituidos también pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alqueno y alquino como se define en el presente documento.

30 Por "sistema anular", como se usa el término en el presente documento, se entiende un resto que comprende uno, dos, tres o más anillos, que pueden estar sustituidos con grupos sin anillo o con otros sistemas anulares, o ambos, que pueden estar completamente saturados, parcialmente insaturados, completamente insaturados, o ser aromáticos, y cuando el sistema anular incluye más de un anillo individual, los anillos pueden estar condensados, puenteados o ser espirocíclicos.

35 Por "espirocíclico" se entiende la clase de estructuras en las que dos anillos están condensados con un único átomo de carbono tetraédrico, tal como se conoce bien en la técnica.

40 En cuanto a cualquiera de los grupos descritos en el presente documento, que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente poco práctico y/o sintéticamente no viable. Además, los compuestos de esta materia objeto divulgada incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

45 Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, y típicamente de 1 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen aquellos con 1 a 8 átomos de carbono, tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero sin limitación, grupos isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, neopentilo, isopentilo, y 2,2-dimetilpropilo. Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos n-alquilo, isoalquilo y anteisoalquilo, así como otras formas de alquilo de cadena ramificada. Los grupos alquilo sustituido representativos pueden estar sustituidos una o más veces con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxi, y halógeno.

55 Los grupos cicloalquilo son grupos alquilo cíclicos tales como, pero sin limitación, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede tener de 3 a 8-12 miembros en el anillo, mientras que, en otras realizaciones, el número de átomos de carbono del anillo varía de 3 a 4, 5, 6 o 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como, pero sin limitación, grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, camfenilo, isocamfenilo, y carenilo, y anillos condensados, tales como, pero sin limitación, decalinilo, y similares. Los grupos cicloalquilo también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente. Los grupos cicloalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero sin limitación, grupos ciclohexilo disustituidos 2,2, 2,3, 2,4 2,5 o 2,6 o grupos norbornilo o cicloheptilo mono, di o trisustituidos, que pueden estar sustituidos con, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxi, y halógeno. El término "cicloalqueno" en solitario o en combinación, representa un grupo alqueno cíclico.

65 Los términos "carbocíclico", "carbocíclico", "carbociclo" representan una estructura anular en la que los átomos del anillo son carbono, tal como un grupo cicloalquilo o un grupo arilo. En algunas realizaciones, el carbociclo tiene de 3

a 8 miembros en el anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono en el anillo es 4, 5, 6 o 7.

A menos que se indique específicamente lo contrario, el anillo carbocíclico se puede sustituir con tantos como N-1 sustituyentes, en los que N es el tamaño del anillo carbocíclico con, por ejemplo, grupos alquilo, alqueno, alquino, amino, arilo, hidroxilo, ciano, carboxi, heteroarilo, heterociclilo, nitro, tio, alcoxi, y halógeno, u otros grupos como se han enumerado anteriormente. Un anillo de carbociclilo puede ser un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalqueno, o un anillo de arilo. Un carbociclilo puede ser monocíclico o policíclico, y si es policíclico, cada anillo puede ser independientemente un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalqueno, o un anillo de arilo.

Los grupos (cicloalquil)alquilo, también representados cicloalquilalquilo, son grupos alquilo como se han definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente.

Los grupos alqueno incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y cíclicos como se ha definido anteriormente, excepto que existe al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alqueno tienen de 2 a 20 átomos de carbono, y típicamente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, vinilo,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ , ciclohexeno, ciclopenteno, ciclohexadieno, butadieno, pentadieno, y hexadieno, entre otros.

Los grupos cicloalqueno incluyen grupos cicloalquilo que tienen al menos un doble enlace entre 2 carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, los grupos cicloalqueno incluyen, pero sin limitación, grupos ciclohexeno, ciclopenteno y ciclohexadieno. Los grupos cicloalqueno pueden tener de 3 a 8-12 miembros en el anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo varía de 3 a 5, 6 o 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como, pero sin limitación, grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, camfenilo, isocamfenilo, y carenilo, y anillos condensados, tales como, pero sin limitación, decalino, y similares, siempre que incluyan al menos un doble enlace dentro de un anillo. Los grupos cicloalqueno también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente.

Los grupos (cicloalqueno)alquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo cicloalqueno como se ha definido anteriormente.

Los grupos alquino incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, salvo que exista al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquino tienen de 2 a 20 átomos de carbono, y típicamente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ , y  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ , entre otros.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o junto con otro término, significa, a menos que se indique de otro modo, un grupo alquilo estable de cadena lineal o ramificada que consiste en el número indicado de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos se pueden colocar en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluso entre el resto del grupo heteroalquilo y el fragmento al que está unido, así como unido al átomo de carbono más distal en el grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen:  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_3$ , y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ . Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ , o  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$ .

Un anillo "cicloheteroalquilo" es un anillo cicloalquilo que contiene al menos un heteroátomo. Un anillo de cicloheteroalquilo también puede denominarse "heterociclilo", descrito a continuación.

El término "heteroalqueno", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique de otro modo, un grupo hidrocarburo monoinsaturado o diinsaturado de cadena lineal o ramificada estable que consiste en el número indicado de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. Se pueden colocar hasta dos heteroátomos consecutivamente. Los ejemplos incluyen  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$ , y  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ .

Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos en el anillo. Por lo tanto, los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, grupos fenilo, azuleno, heptaleno, bifenilo, indaceno, fluoreno, fenantreno, trifenileno, pireneno, naftaleno, criseno, bifenileno, antraceno, y naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen de aproximadamente 6 a 14 átomos de carbono en las porciones del anillo de los grupos. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido, como se ha definido anteriormente. Los grupos arilo sustituidos

representativos pueden estar monosustituídos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitación, grupos fenilo 2, 3, 4, 5, o 6-sustituído o naftilo 2-8-sustituído, que pueden estar sustituidos con grupos de carbono o diferentes de carbono, tales como los enumerados anteriormente.

5 Los grupos aralquilo son grupos alquilo como se han definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo arilo como se ha definido anteriormente. Los grupos aralquilo representativos incluyen grupos bencilo y feniletilo y grupos alquilo (cicloalquilaril)alquilo condensados tal como 4-etil-indanilo. El grupo aralqueno son grupos alqueno como se han definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

15 Los grupos heterociclilo o el término "heterociclilo" incluyen compuestos de anillo aromáticos y no aromáticos que contienen 3 o más miembros en el anillo, de los cuales, uno o más es un heteroátomo tal como, pero sin limitación, N, O y S. Por lo tanto, un heterociclilo puede ser un cicloheteroalquilo, o un heteroarilo, o si es policíclico, cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 20 miembros en el anillo, mientras que otros grupos tienen de 3 a aproximadamente 15 miembros en el anillo. Un grupo heterociclilo designado como un heterociclilo C2 puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, etc. Asimismo, un heterociclilo C4 puede ser un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suma para igualar el número total de átomos del anillo. Un anillo de heterociclilo también puede incluir uno o más dobles enlaces. Un anillo heteroarilo es una realización de un grupo heterociclilo. La frase "grupo heterociclilo" incluye especies de anillo fusionadas que incluyen aquellas que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados. Por ejemplo, un anillo de dioxolanilo y un sistema anular de benzodioxolanilo (sistema anular de metilendioxifenilo) son ambos grupos heterociclilo dentro del significado del presente documento. La frase también incluye sistemas anulares policíclicos que contienen un heteroátomo tal como, pero sin limitación, quinuclidilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sin sustituir, o pueden estar sustituidos como se ha analizado anteriormente. Los grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo, y quinazolinilo. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituídos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitación, grupos piperidinilo o quinolinilo, que están 2, 3, 4, 5 o 6-sustituídos, o disustituídos con grupos tales como los enumerados anteriormente.

35 Los grupos heteroarilo son compuestos de anillo aromáticos que contienen 5 o más miembros en el anillo, de los cuales, uno o más es un heteroátomo tal como, pero sin limitación, N, O, y S; por ejemplo, los anillos heteroarilo pueden tener de 5 a 8-12 miembros en el anillo. Un grupo heteroarilo es una diversidad de un grupo heterociclilo que posee una estructura electrónica aromática. Un grupo heteroarilo designado como un heteroarilo C2 puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, etc. Asimismo, un heteroarilo C4 puede ser un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suma para igualar el número total de átomos del anillo. Los grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo, y quinazolinilo. Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir, o pueden estar sustituidos con grupos como se ha analizado anteriormente. Los grupos heteroarilo sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos tales como los enumerados anteriormente.

55 Ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen, bifenilo, indenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), N-hidroxitetrazolilo, N-hidroxitriazolilo, N-hidroxiimidazolilo, antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofenilo (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, fluorenilo, xantenilo, isoindanilo, benzhidrido, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo)m 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo),

5-*(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo)*, 6-*(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo)*, 7-*(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo)*, indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo, 8-bencimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-ilo), y similares.

Los grupos heterocicliclalquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente, en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo como se ha definido anteriormente se reemplaza por un enlace a un grupo heterociclico como se ha definido anteriormente. Los grupos heterocicliclalquilo representativos incluyen, pero sin limitación, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-3-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo, e indol-2-il propilo.

Los grupos heteroarilalquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno conectado a un grupo alquilo, incluyendo un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi ramificado incluyen, pero sin limitación, isopropoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, isopentiloxi, isohexiloxi, y similares. Los ejemplos de alcoxi cíclico incluyen, pero sin limitación, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares. Un grupo alcoxi puede incluir de uno a 12-20 átomos de carbono unidos al átomo de oxígeno, y puede incluir además dobles o triples enlaces, y también puede incluir heteroátomos. Por ejemplo, un grupo aliloxi es un grupo alcoxi dentro del significado del presente documento. Un grupo metoxietoxi también es un grupo alcoxi dentro del significado del presente documento, como lo es un grupo metilendioxi en un contexto donde dos átomos adyacentes de una estructura están sustituidos con el mismo.

Los términos "halo" o "halógeno" o "haluro", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente, flúor, cloro o bromo.

Un grupo "haloalquilo" incluye grupos mono-haloalquilo, grupos poli-haloalquilo en los que todos los átomos de halo pueden ser iguales o diferentes, y grupos per-haloalquilo, en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, tal como flúor. Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo, 1,1-dicloroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1,3-dibromo-3,3-difluoropropilo, perfluorobutilo, y similares.

Un grupo "haloalcoxi" incluye grupos mono-haloalcoxi, grupos poli-haloalcoxi en los que todos los átomos de halo pueden ser iguales o diferentes, y grupos per-haloalcoxi, en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, tal como flúor. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen trifluorometoxi, 1,1-dicloroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, 1,3-dibromo-3,3-difluoropropoxi, perfluorobutoxi, y similares.

El término "perfluoroalquilo ( $C_x-C_y$ )", en el que  $x < y$ , significa un grupo alquilo con un mínimo de  $x$  átomos de carbono y un máximo de  $y$  átomos de carbono, en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Se prefiere -perfluoroalquilo ( $C_1-C_6$ ), es más preferido -perfluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ), es mucho más preferido - $CF_3$ .

El término "perfluoroalquilenos ( $C_x-C_y$ )", en el que  $x < y$ , significa un grupo alquilo con un mínimo de  $x$  átomos de carbono y un máximo de  $y$  átomos de carbono, en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Se prefiere -perfluoroalquilenos ( $C_1-C_6$ ), es más preferido -perfluoroalquilenos ( $C_1-C_3$ ), es mucho más preferido - $CF_2$ .

Los términos "ariloxi" y "arilalcoxi" se refieren a, respectivamente, un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno en el resto alquilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fenoxi, naftiloxi, y benciloxi.

Un grupo "acilo", como se usa el término en el presente documento, se refiere a un grupo que contiene un resto carbonilo en el que el grupo está unido mediante el átomo de carbono carbonilo. El átomo de carbono carbonilo también está unido a otro átomo de carbono, que puede formar parte de un grupo alquilo, arilo, aralquilo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o similares. En el caso especial en el que el átomo de carbono carbonilo está unido a un átomo de hidrógeno, el grupo es un grupo "formilo", un grupo acilo como el término se define en el presente documento. Un grupo acilo puede incluir de 0 a aproximadamente 12-20 átomos de carbono adicionales unidos al grupo carbonilo. Un grupo acilo puede incluir dobles o triples enlaces con el significado del presente documento. Un grupo acrililo es un ejemplo de un grupo acilo. Un grupo acilo también puede incluir heteroátomos dentro del significado del presente documento. Un grupo nicotinoilo (piridil-3-

carbonilo) es un ejemplo de un grupo acilo dentro del significado del presente documento. Otros ejemplos incluyen grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinnamoilo, y acrilóilo, y similares. Cuando el grupo que contiene el átomo de carbono que está unido al átomo de carbono carbonilo contiene un halógeno, el grupo se denomina un grupo "haloacilo". Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.

5 El término "amina" incluye aminas primarias, secundarias y terciarias que tienen, por ejemplo, la fórmula  $N(\text{grupo})_3$  en la que cada grupo puede ser independientemente H o diferente de H, tal como alquilo, arilo, y similares. Las aminas incluyen, pero sin limitación,  $RNH_2$ , por ejemplo, alquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas;  $R_2NH$  en la que cada R se selecciona independientemente, tal como dialquilaminas, diarilaminas, aralquilaminas, heterocicliaminas y similares; y  $R_3N$ , en la que cada R se selecciona independientemente, tal como trialquilaminas, dialquilarilaminas, alquildiarilaminas, triarilaminas, y similares. El término "amina" también incluye iones amonio como se usa en el presente documento.

15 Un grupo "amino" es un sustituyente de la forma  $-NH_2$ ,  $-NHR$ ,  $-NR_2$ ,  $-NR_3^+$ , en las que cada R se selecciona independientemente, y las formas protonadas de cada una, excepto para  $-NR_3^+$ , que no puede protonarse. Por consiguiente, cualquier compuesto sustituido con un grupo amino se puede visualizar como una amina. Un "grupo amino" dentro del significado del presente documento puede ser un grupo amino primario, secundario, terciario o cuaternario. Un grupo "alquilamino" incluye un grupo monoalquilamino, dialquilamino y trialquilamino.

20 Un ión "amonio" incluye el ión amonio sin sustituir  $NH_4$ , pero a menos que se especifique de otro modo, también incluye cualquier forma protonada o cuaternizada de aminas. Por lo tanto, el clorhidrato de trimetilamonio y el cloruro de tetrametilamonio son ambos iones de amonio, y aminas, dentro del significado del presente documento.

25 El término "amida" (o "amido") incluye grupos C- y N-amida, es decir, grupos  $-C(O)NR_2$ , y  $-NRC(O)R$ , respectivamente. Por lo tanto, los grupos amida incluyen, pero sin limitación, grupos carboxamida primarios ( $-C(O)NH_2$ ) y grupos formamida ( $-NHC(O)H$ ). Un grupo "carboxamido" es un grupo de la fórmula  $C(O)NR_2$ , en la que R puede ser H, alquilo, arilo, etc.

30 El término "azido" se refiere a un grupo  $N_3$ . Una "azida" puede ser una azida orgánica o puede ser una sal del anión azida ( $N_3^-$ ). El término "nitro" se refiere a un grupo  $NO_2$  unido a un resto orgánico. El término "nitroso" se refiere a un grupo  $NO$  unido a un resto orgánico. El término nitrato se refiere a un grupo  $ONO_2$  unido a un resto orgánico o a una sal del anión nitrato ( $NO_3^-$ ).

35 El término "uretano" ("carbamoilo" o "carbamilo") incluye grupos N- y O-uretano, es decir, grupos  $-NRC(O)OR$  y  $-OC(O)NR_2$ , respectivamente.

40 El término "sulfonamida" (o "sulfonamido") incluye grupos S- y N-sulfonamida, es decir, grupos  $-SO_2NR_2$  y  $-NRSO_2R$ , respectivamente. Por lo tanto, los grupos sulfonamida incluyen, pero sin limitación, grupos sulfamoilo ( $-SO_2NH_2$ ). Se entiende que una estructura de organoazufre representada por la fórmula  $-S(O)(NR)-$  se refiere a una sulfoximina, en la que tanto los átomos de oxígeno como de nitrógeno están unidos al átomo de azufre, que también está unido a dos átomos de carbono.

45 El término "amidina" o "amidino" incluye grupos de la fórmula  $-C(NR)NR_2$ . Típicamente, un grupo amidino es  $-C(NH)NH_2$ .

El término "guanidina" o "guanidino" incluye grupos de la fórmula  $-NRC(NR)NR_2$ . Típicamente, un grupo guanidino es  $-NHC(NH)NH_2$ .

50 Se usan abreviaturas estándar para grupos químicos tales como los ya conocidos en la técnica; por ejemplo, Me = metilo, Et = etilo, i-Pr = isopropilo, Bu = butilo, t-Bu = *terc*-butilo, Ph = fenilo, Bn = bencilo, Ac = acetilo, Bz = benzoilo, Boc = *terc*-butoxicarbonilo, y similares.

55 Una "sal", como es bien sabido en la técnica, incluye un compuesto orgánico tal como un ácido carboxílico, un ácido sulfónico o una amina, en forma iónica, en combinación con un contraión. Por ejemplo, los ácidos en su forma aniónica pueden formar sales con cationes tales como cationes metálicos, por ejemplo, sodio, potasio y similares; con sales de amonio tal como  $NH_4^+$  o los cationes de diversas aminas, incluyendo sales de tetraalquilamonio tal como tetrametilamonio, u otros cationes tal como trimetilsulfonio, y similares. Una sal "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" es una sal formada a partir de un ion que ha sido aprobado para consumo humano y generalmente no es tóxica, tal como una sal de cloruro o una sal de sodio. Un "zwitterión" es una sal interna tal como la que se puede formar en una molécula que tiene al menos dos grupos ionizables, uno que forma un anión y el otro que forma un catión, que sirven para equilibrarse entre sí. Por ejemplo, los aminoácidos, tal como glicina, pueden existir en forma zwitteriónica. Un "zwitterión" es una sal dentro del significado del presente documento. Los compuestos de la presente invención pueden adoptar la forma de sales. El término "sales" incluye sales de adición de ácidos libres o bases libres que son compuestos de la invención. Las sales pueden ser "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas.

Sin embargo, las sales farmacéuticamente inaceptables pueden poseer propiedades tales como alta cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente invención, tal como, por ejemplo, utilidad en el proceso de síntesis, purificación o formulación de los compuestos de la invención.

5 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánicos o un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse a partir de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y clases sulfónicas de ácidos  
10 orgánicos, ejemplos de los cuales son el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, alginico,  $\beta$ -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente inaceptables incluyen, por ejemplo, percloratos y tetrafluoroboratos.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas que incluyen sales de metales alcalinos, alcalinotérreos y de metales de transición tales como, por ejemplo, sales de calcio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables también incluyen sales orgánicas fabricadas a partir de aminas básicas tales como, por ejemplo, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente no aceptables incluyen sales de litio y sales de cianato. Aunque las sales farmacéuticamente no aceptables generalmente no se utilizan como medicamentos, dichas sales pueden ser útiles, por ejemplo, como intermedios en la síntesis de compuestos de  
20 Fórmula (I), por ejemplo, en su purificación mediante res cristalización. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de acuerdo con la Fórmula (I) haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiados con el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I). El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas, véase, por ejemplo, Lit et al., *Salt Selection for Basic Drugs* (1986), *Int J. Pharm.*, 33, 201-217, incorporado  
25 por referencia en el presente documento.

Un "hidrato" es un compuesto que existe en una composición con moléculas de agua. La composición puede incluir agua en cantidades estequiométricas, tal como un monohidrato o un dihidrato, o puede incluir agua en cantidades aleatorias. Tal como se utiliza el término en el presente documento, un "hidrato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución acuosa, que aunque puede estar hidratado, no es un hidrato como se utiliza el término en el presente documento.

Un "solvato" es una composición similar salvo que un disolvente distinto al agua sustituye el agua. Por ejemplo, metanol o etanol puede formar un "alcoholato", que, de nuevo, puede ser estequiométrico o no estequiométrico. Tal como se utiliza el término en el presente documento, un "solvato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución en un disolvente, que aunque puede estar solvatado, no es un solvato como se utiliza el término en el presente documento.

Un "profármaco" como es bien sabido en la técnica es una sustancia que se puede administrar a un paciente donde la sustancia se convierte *in vivo* por acción de las sustancias bioquímicas del organismo del paciente, tales como las enzimas, en el principio farmacéuticamente activo. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de grupos de ácidos carboxílicos, que pueden hidrolizarse mediante las esterasas endógenas que se encuentran en el torrente sanguíneo de seres humanos y otros mamíferos. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de esta manera en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro, y yodo, las reivindicaciones de que X es bromo y las reivindicaciones de que X es bromo y cloro se describen en su totalidad. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de esta manera en términos de cualquier combinación de miembros o subgrupos de miembros del grupo de Markush. Por lo tanto, por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro, y yodo, e Y se describe como seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, y propilo, las reivindicaciones de que X es bromo e Y es metilo se describen en su totalidad.

Si un valor de una variable que es necesariamente un número entero, por ejemplo, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo o el número de sustituyentes en un anillo, se describe como un intervalo, por ejemplo, 0-4, lo que se entiende es que el valor puede ser cualquier número entero entre 0 y 4 inclusive, es decir, 0, 1, 2, 3, o 4.

En diversas realizaciones, el compuesto o conjunto de compuestos, tal como se usan en los métodos de la invención, puede ser uno cualquiera de cualquiera de las combinaciones y/o subcombinaciones de las realizaciones enumeradas anteriormente.

- 5 En diversas realizaciones, se proporciona un compuesto como se muestra en cualquiera de los Ejemplos, o entre los compuestos ejemplares. Las disposiciones pueden aplicarse a cualquiera de las categorías o realizaciones divulgadas en las que una cualquiera o más de las demás realizaciones o especies divulgadas anteriormente pueden excluirse de dichas categorías o realizaciones.
- 10 La presente invención incluye además compuestos aislados de la invención. La expresión "compuesto aislado" se refiere a una preparación de un compuesto de la invención, o una mezcla de compuestos de la invención, en la que el compuesto aislado se ha separado de los reactivos usados, y/o subproductos formados, en la síntesis del compuesto o compuestos. "Aislado" no significa que la preparación sea técnicamente pura (homogénea), sino que es lo suficientemente pura como para componerla en una forma en la que pueda usarse terapéuticamente.
- 15 Preferiblemente, un "compuesto aislado" se refiere a una preparación de un compuesto de la invención o una mezcla de compuestos de la invención, que contiene el compuesto nombrado o la mezcla de compuestos de la invención en una cantidad de al menos el 10 por ciento en peso del peso total. Preferiblemente, la preparación contiene el compuesto o mezcla de compuestos nombrados en una cantidad de al menos el 50 por ciento en peso del peso total; más preferiblemente, al menos el 80 por ciento en peso del peso total; y mucho más preferiblemente al menos el 90 por ciento, al menos el 95 por ciento o al menos el 98 por ciento en peso del peso total de la preparación.

Los compuestos de la invención y los intermedios pueden aislarse de sus mezclas de reacción y purificarse mediante técnicas estándar tales como filtración, extracción líquido-líquido, extracción en fase sólida, destilación, recristalización o cromatografía, incluyendo cromatografía de columna ultrarrápida, o HPLC.

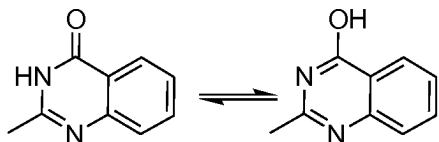
## 25 Isomerismo y tautomerismo en compuestos de la invención

### *Tautomerismo*

- 30 En la presente invención, debe entenderse que un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno de tautomerismo por el cual dos compuestos químicos que son capaces de realizar una fácil interconversión intercambiando un átomo de hidrógeno entre dos átomos, en cualquiera de los cuales forma un enlace covalente. Dado que los compuestos tautoméricos existen en equilibrio móvil entre sí, pueden considerarse diferentes formas isoméricas del mismo compuesto. Debe entenderse que los dibujos de fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas. Sin embargo, también debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica, y no debe limitarse simplemente a cualquier forma tautomérica utilizada en los dibujos de fórmulas. Los dibujos de fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar solo una de las formas tautoméricas posibles y debe entenderse que la memoria descriptiva abarca todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos extraídos, no solo aquellas formas que ha sido conveniente mostrar gráficamente en el presente documento. Por ejemplo, la tautomerismo puede exhibirse por un grupo pirazolilo unido como se indica por la línea ondulada. Si bien ambos sustituyentes se denominarían un grupo 4-pirazolilo, es evidente que un átomo de nitrógeno diferente lleva el átomo de hidrógeno en cada estructura.



- 45 Dicho tautomerismo también puede tener lugar con pirazoles sustituidos tales como 3-metilo, 5-metilo, o 3,5-dimetilpirazoles, y similares. Otro ejemplo de tautomerismo es el tautomerismo de amido-imido (lactama-lactima cuando es cíclico), tal como se observa en los compuestos heterocíclicos que llevan un átomo de oxígeno del anillo adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo. Por ejemplo, el equilibrio:



es un ejemplo de tautomerismo. Por consiguiente, una estructura representada en el presente documento como un tautómero está destinada a incluir también el otro tautómero.

### *Isomerismo óptico*

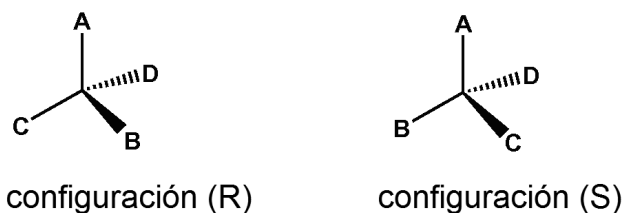
- 55 Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos pueden existir y pueden aislarse como formas enantioméricas o diastereoméricas puras o como mezclas racémicas. Por lo tanto, la presente invención incluye cualquier posible enantiómero, diastereómero,

racemato o mezclas de los mismos de los compuestos de la invención.

Los isómeros resultantes de la presencia de un centro quiral comprenden un par de isómeros no superponibles que se denominan "enantiómeros". Los enantiómeros individuales de un compuesto puro son ópticamente activos, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. Los enantiómeros individuales están diseñados de acuerdo con el sistema *Cahn-Ingold-Prelog*. La prioridad de los sustituyentes se clasifica en función de los pesos atómicos, un peso atómico más alto, según lo determinado por el procedimiento sistemático, tiene una clasificación de prioridad más alta. Una vez que se determina la clasificación de prioridad de los cuatro grupos, la molécula se orienta de modo que el grupo de clasificación más bajo se aleje del observador. A continuación, si el orden de clasificación descendente de los demás grupos avanza en sentido horario, la molécula se designa (*R*), y si la clasificación descendente de los otros grupos avanza en sentido antihorario, la molécula se designa (*S*).

En el ejemplo del Esquema 14, la clasificación *Cahn-Ingold-Prelog* es  $A > B > C > D$ . El átomo de clasificación más baja, D, está orientado lejos del observador.

15



La presente invención está destinada a incluir diastereómeros, así como sus formas racémicas y resueltas, diastereomérica y enantioméricamente puras y sales de las mismas. Los pares diastereoméricos pueden resolverse mediante técnicas de separación conocidas incluyendo cromatografía de fase normal e inversa y cristalización. Una mezcla racémica, o un racemato, es una mezcla de dos enantiómeros.

"Isómero óptico aislado" significa un compuesto que se ha purificado sustancialmente del isómero o isómeros ópticos correspondientes de la misma fórmula. Preferiblemente, el isómero aislado es al menos un 80 %, más preferiblemente al menos un 90 % puro, incluso más preferiblemente al menos un 98 % puro, mucho más preferiblemente al menos un 99 % puro, en peso.

Los isómeros ópticos aislados se pueden purificar a partir de mezclas racémicas mediante técnicas de separación quiral bien conocidas. De acuerdo con un método de este tipo, una mezcla racémica de un compuesto de la invención, o un intermedio quiral del mismo, se separa en un 99 % en peso de isómeros ópticos puros por HPLC usando una columna quiral adecuada, tal como un miembro de la serie de la familia DAICEL® CHIRALPAK® de columnas (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón). La columna se opera de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

### 35 *Isomerismo cis-trans*

Los compuestos que comprenden dobles enlaces y que tienen sustituyentes no idénticos en cada extremo del doble enlace pueden exhibir isomerismo cis-trans o Z/E. El isomerismo cis-trans está presente cuando en cada extremo del doble enlace hay un sustituyente de hidrógeno y otro diferente de hidrógeno. Por lo tanto, un compuesto de fórmula  $A-CH=CH-B$  puede existir en dos formas isoméricas,

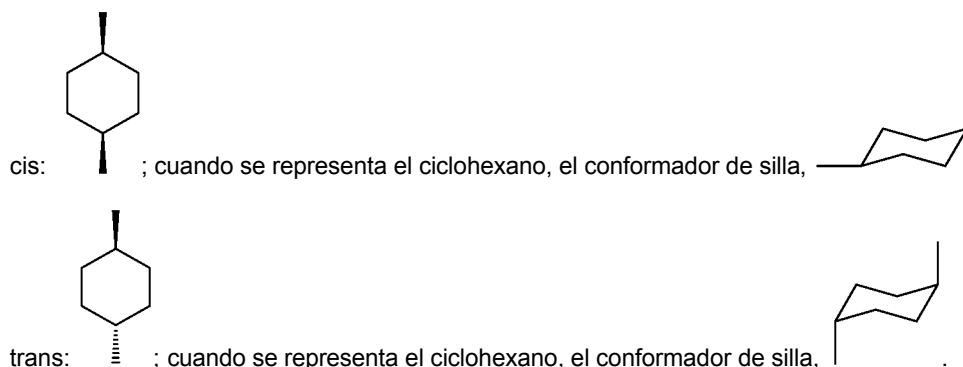


En los casos en que los cuatro sustituyentes son más complejos, este tipo de isomerismo se denomina isomerismo Z/E. A los grupos se les asigna prioridad como en el caso del isomerismo óptico, analizado anteriormente, y cuando los dos grupos de mayor prioridad son cis entre sí, el doble enlace se denomina doble enlace Z; cuando los dos grupos de mayor prioridad son trans entre sí, el doble enlace se denomina doble enlace E.

La isomerismo cis y trans también puede estar presente en los sistemas anular, donde la rotación libre no puede tener lugar. Por ejemplo, cuando ambos compuestos están en el mismo "lado" del anillo, se dice que los grupos son cis entre sí, y cuando están en lados opuestos, se dice que son trans entre sí. Por ejemplo, 1,4-dimetilciclohexano puede existir en formas cis y trans:

50





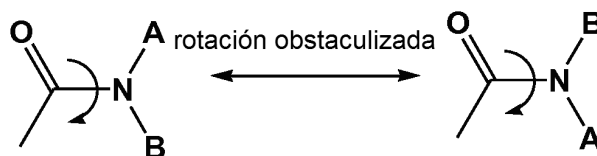
- 5 En algunos de los compuestos en el presente documento, que tienen anillos capaces de formar isómeros cis y trans, los compuestos se describen como cis o trans; estas designaciones se refieren al anillo de isomerismo cis y trans. Cuando dichos compuestos son ópticamente activos, es decir, poseen centros quirales, los compuestos cis pueden ser racematos y se denominan racematos cis; o como alternativa, los compuestos trans pueden ser racematos, y se denominan trans-racematos.

10

*Isomerismo rotacional*

- 15 Se entiende que debido a las propiedades químicas (es decir, resonancia que conduce a cierto carácter de doble enlace al enlace C-N) de rotación restringida alrededor del enlace amida (como se ilustra a continuación) es posible observar las especies de rotámeros individuales e incluso, en algunas circunstancias, aislar dichas especies (véase a continuación). Se entiende además que ciertos elementos estructurales, incluyendo el volumen estérico o los sustituyentes en el nitrógeno de amida, pueden mejorar la estabilidad de un rotámero en la medida en que un compuesto puede aislarse y existir, indefinidamente, como un rotámero estable individual. Por lo tanto, la presente invención incluye cualquier posible rotámero estable de fórmula (I) que sea biológicamente activo en el tratamiento del cáncer u otras patologías proliferativas.

20

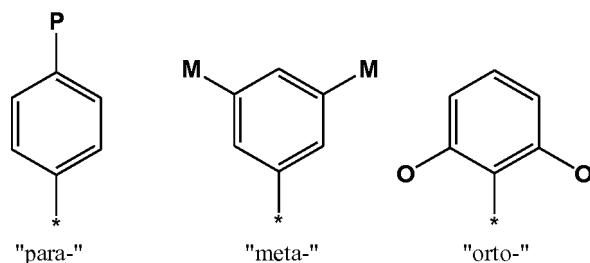


25

*Regioisomerismo*

- Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una disposición espacial concreta de los sustituyentes en los anillos aromáticos, que está relacionada con la relación de actividad de estructura demostrada por la clase de compuesto. A menudo, dicha disposición de sustitución se representa mediante un sistema de numeración; sin embargo, los sistemas de numeración a menudo no son consistentes entre los diferentes sistemas anulares. En los sistemas aromáticos de seis miembros, las disposiciones espaciales se especifican mediante la nomenclatura común "para" para la sustitución 1,4, "meta" para la sustitución 1,3 y "orto" para la sustitución 1,2 como se muestra a continuación.

30

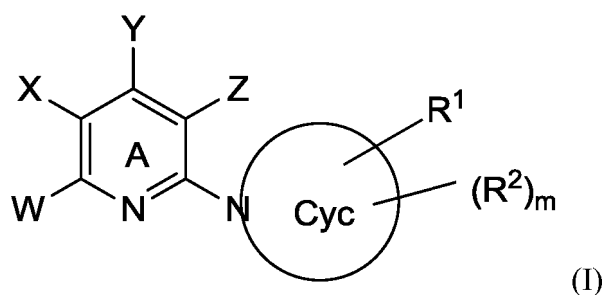


35

Descripción

Compuestos de la invención

- 40 En diversas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 el anillo designado A puede comprender además un átomo de nitrógeno adicional en cualquier posición que lleve cualquiera de W, X, Y, o Z, siempre que el grupo respectivo W, X, Y, o Z esté ausente de esa posición;

W es H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), o halo;

- 10 X es H, halo, nitro, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9),  $NR^aR^b$ ,  $N(R^a)C(=O)$ alquilo (C1-C6),  $CO_2R$ , o heteroarilo;

Y es H, halo, alquilo (C1-C6), o cicloalquilo (C3-C9);

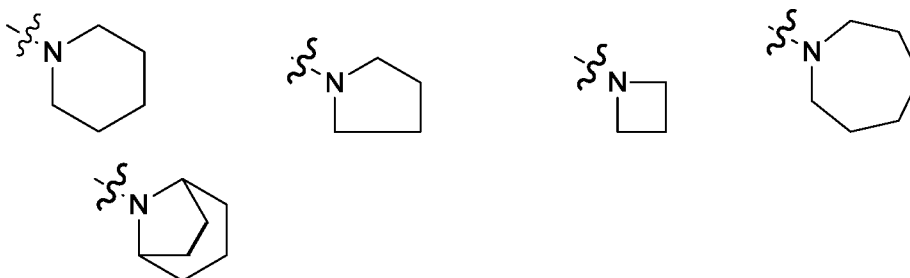
- 15 Z es halo, hidroxilo,  $CO_2R$ ,  $C(=O)NR_2$ , CN, heteroarilalquilo ( $C_0-C_6$ ), hidroxialquilo (C1-C6),  $HC(=O)$ ,  $(C1-C6)C(=O)$ , o  $CR(=NOR)$ ;

en la que cada R seleccionado independientemente es H, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), arilo (C6-C10), o aril (C6-C10)-alquilo (C1-C6);

- 20 o, cualquier par adyacente de W, X, e Y, junto con los átomos a los que están unidos, puede formar un cicloalquilo condensado, heterociclilo, o arilo, o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar mono o independientemente multisustituído con alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), halo, nitro,  $NR^aR^b$ ,  $N(R^a)C(=O)$ alquilo (C1-C6),  $CO_2R$ , o heteroarilo;

- 25 en la que cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo de W, X, Y, o Z, puede estar sin sustituir o puede estar mono o independientemente multisustituído con alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), halo, nitro,  $NR^aR^b$ ,  $N(R^a)C(=O)$ alquilo (C1-C6),  $CO_2R$ , o heteroarilo;

- 30 el sistema anular Cyc es una cualquiera de



- 35 en las que  $R^1$  y, opcionalmente,  $(R^2)_m$ , están unidos al mismo en cualquier posición, y en las que una línea ondulada indica un punto de enlace;

- $R^1$  es  $(CH_2)_nNR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, en la que cualquier alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 J seleccionado independientemente, y en la que cualquier heterociclilo o cicloalquilo es monocíclico, bicíclico, o tricíclico; en la que  $n = 0, 1, \text{ o } 2$ ;

$R^2$  es alquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), OR,  $CO_2R$ , o halo, en la que  $m = 0, 1, \text{ o } 2$ ;

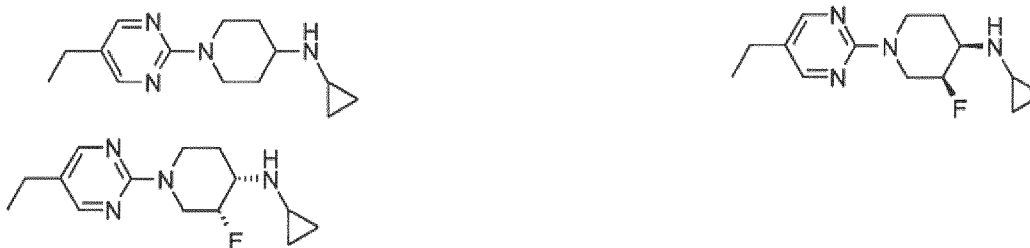
- 45 J es independientemente en cada caso OR, alquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9),  $CO_2R$ , o halo;

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea uno de los siguientes compuestos:



5



10 En diversas realizaciones, el anillo designado A puede ser piridilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, o puede condensarse para proporcionar un quinolilo, tetrahydroquinolilo, quinoxalinilo, o 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridinilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir.

En diversas realizaciones de un compuesto de la invención, W puede ser H o metilo.

15 En diversas realizaciones de un compuesto de la invención, X puede ser H, metilo, etilo, ciclopropilo, bromo, cloro, flúor, yodo, trifluorometilo, nitro, amino, acetamido, butiramido, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, u oxadiazolilo (sustituido o sin sustituir).

En diversas realizaciones de un compuesto de la invención, Y puede ser H o cloro.

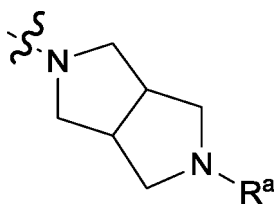
20 En diversas realizaciones de un compuesto de la invención, Z puede ser metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroximetilo, formilo, acetilo, O-metilformaldoxima (cis o trans), O-etilformaldoxima (cis o trans), oxadiazolilo (sustituido (alquilo, cicloalquilo) o sin sustituir), piridazinilo (sustituido (alquilo) o sin sustituido), o pirimidinilo (sustituido (alquilo) o sin sustituido).

25 En diversas realizaciones de un compuesto de la invención, R<sup>1</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y n es 0 o 1; R<sup>a</sup> es etilo, 2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, bornilo, adamantilo, o tetrahidropiraniilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 J, y R<sup>b</sup> es H.

30 En diversas realizaciones de un compuesto de la invención, cualquier R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de OR, F, Cl, Br, metilo, hidroximetilo, etilo, o hidroxietilo.

En diversas realizaciones de un compuesto de la invención, R<sup>2</sup> no está presente.

35 En diversas realizaciones de un compuesto de la invención, el sistema anular Cyc y R<sup>1</sup> juntos forman un grupo de fórmula



40 en la que R<sup>a</sup> es como se define en el presente documento, y una línea ondulada indica un punto de enlace, y en la que Cyc está opcionalmente sustituido con grupos R<sup>2</sup> adicionales.

En diversas realizaciones de un compuesto de la invención, el compuesto es cualquiera de los que se muestran en la Tabla 1, a continuación. Se eligió un punto de corte de  $Cl_{50} > 10 \mu M$  para diferenciar compuestos con potencial como compuestos medicinales para el tratamiento de afecciones en pacientes en los que la inhibición del receptor opioide kappa está médicamente indicada a partir de compuestos comparativos que están en gran parte inactivos en este ensayo, y por lo tanto, no se espera que sean candidatos adecuados para el desarrollo de entidades moleculares medicinales. En la Tabla 1, los compuestos descritos y reivindicados en el presente documento se proporcionan con un número de indexación, y los compuestos inactivos se designan como "C#" para fines de identificación.

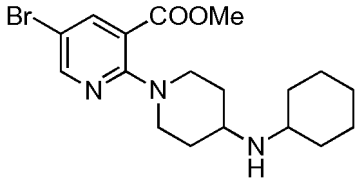
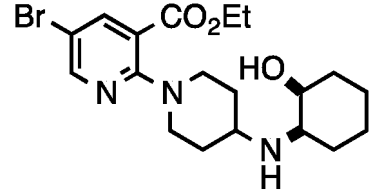
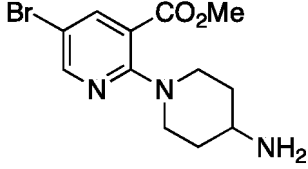
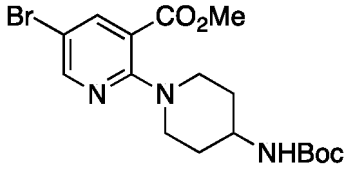
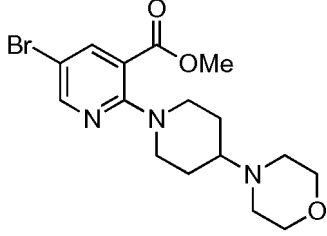
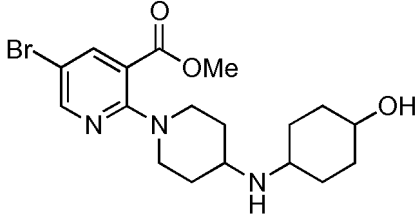
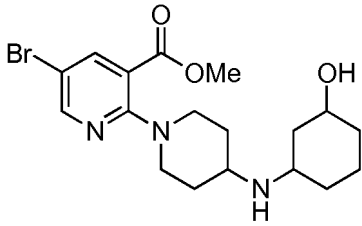
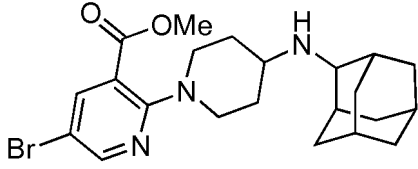
Los métodos para determinar los valores de  $Cl_{50}$  de los compuestos se proporcionan a continuación.

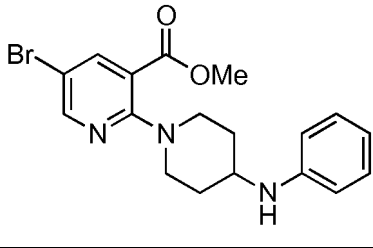
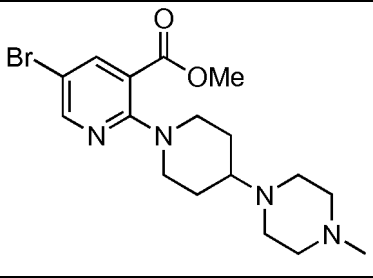
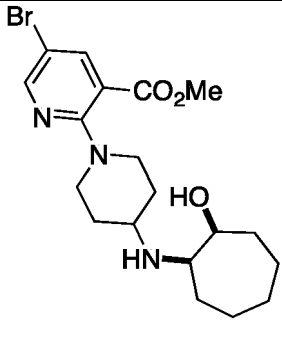
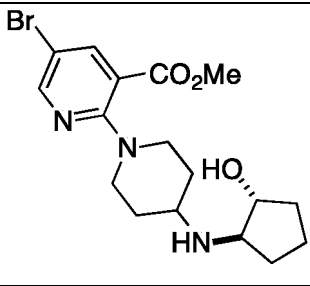
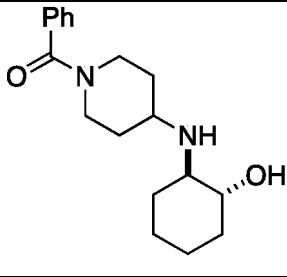
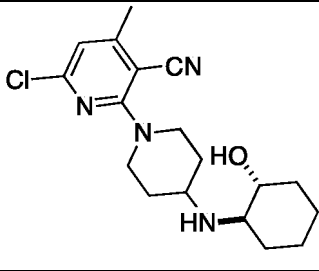
Como es bien sabido en la técnica, la identificación de un compuesto que funciona bien en un ensayo enzimático es solo un primer paso en el desarrollo de una entidad molecular medicinal. Por ejemplo, el compuesto candidato debe cumplir los estándares de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) en el cuerpo de los mamíferos. Los inventores de este documento no afirman que todos y cada uno de los compuestos divulgados y reivindicados sean una entidad molecular medicinal, sino que es un candidato identificado para un estudio posterior en el desarrollo de una entidad molecular medicinal.

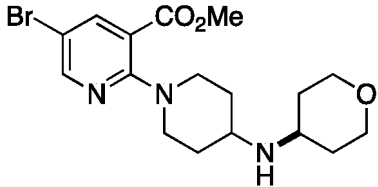
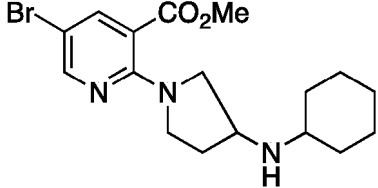
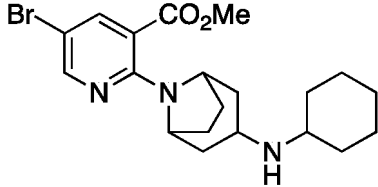
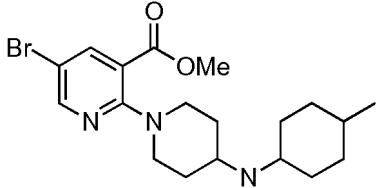
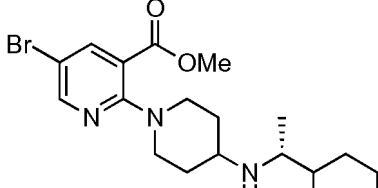
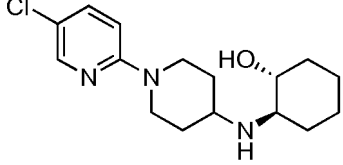
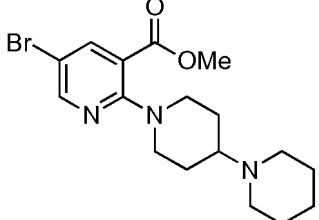
Tabla I: Compuestos de la invención

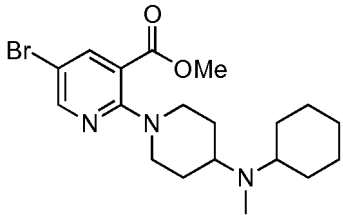
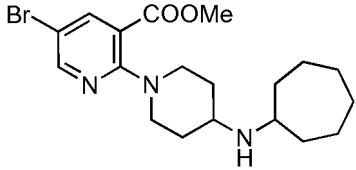
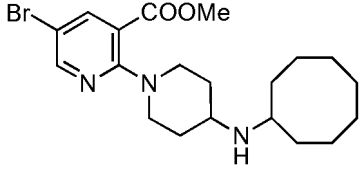
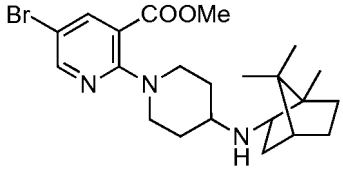
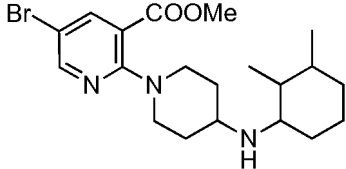
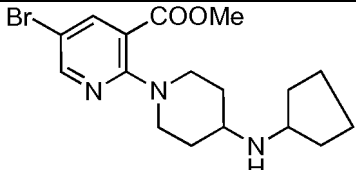
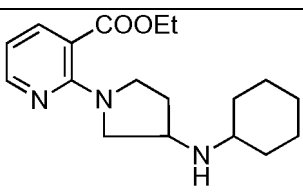
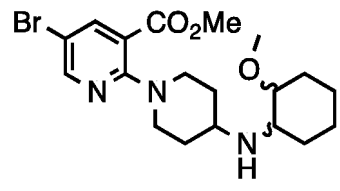
Me = metilo, Et = etilo, BOC = t-butoxicarbonilo, Ph = fenilo, iPr = isopropilo, línea recta u ondulada = cualquiera de las opciones estereoquímicas a menos que se especifique de otro modo, línea en negrita o cuña sólida = enlace "ascendente", línea discontinua o cuña discontinua = enlace "descendente",

Comp. N.º	Estructura	$Cl_{50}$ (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
1		231
2		4500 (65 %)
3		287
6		9200 (80 %)

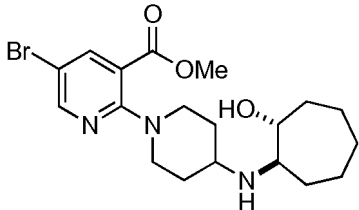
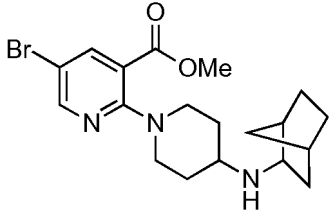
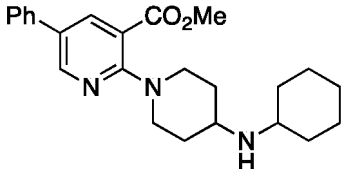
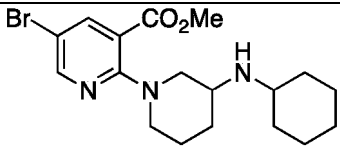
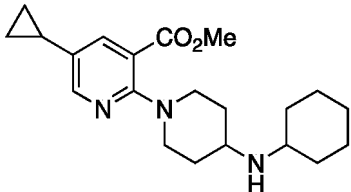
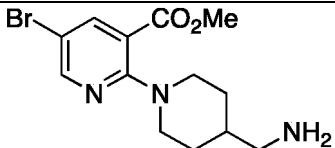
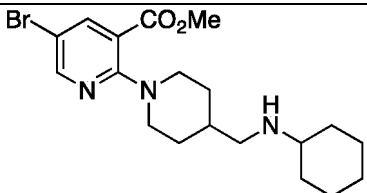
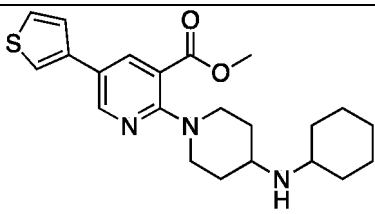
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
7		133
8		579
C1		NA
C2		NA
C5		NA
C6		NA
10		652
11		2800

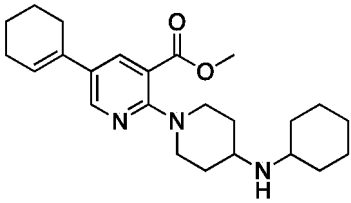
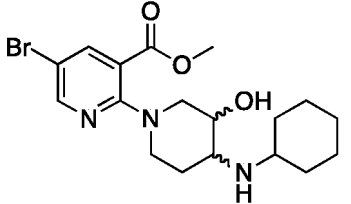
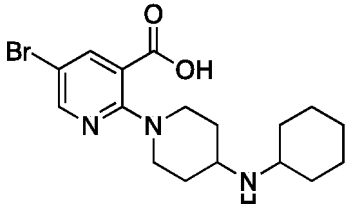
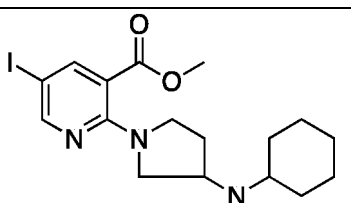
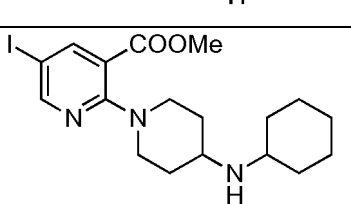
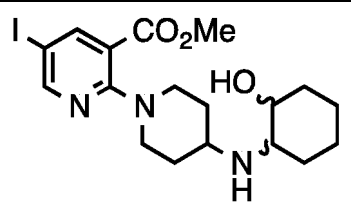
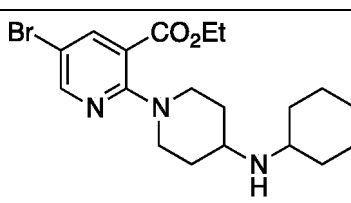
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C7		NA
C8		NA
C9		NA
12		765
C10		NA
C11		NA

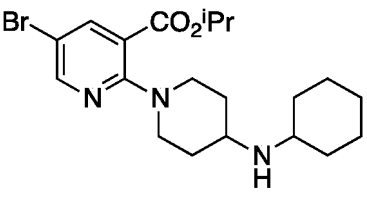
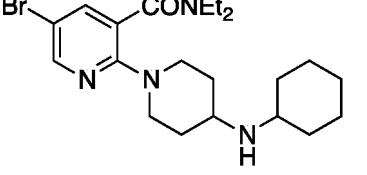
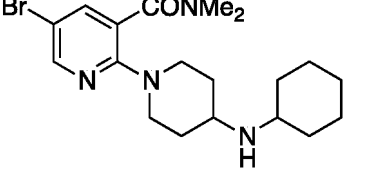
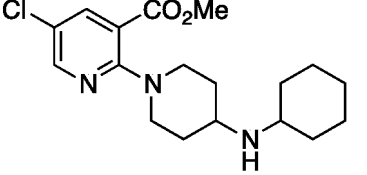
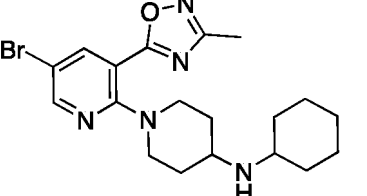
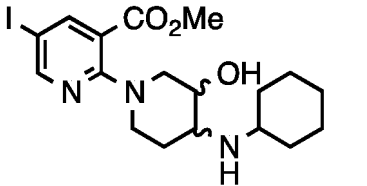
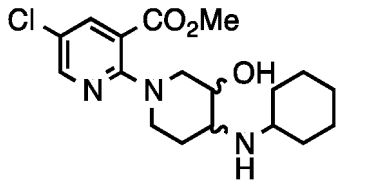
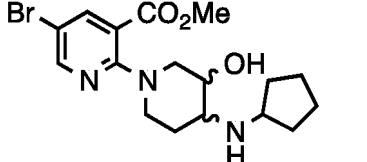
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
13		621
14		185
15		7700
16		536
17		6800
C12		NA
18		2100

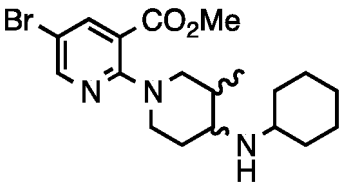
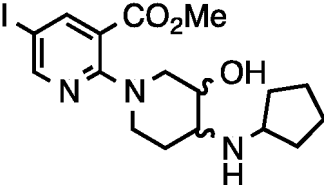
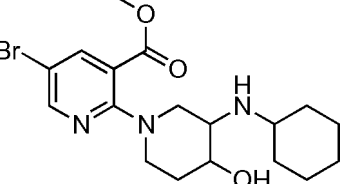
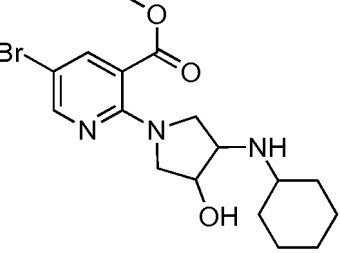
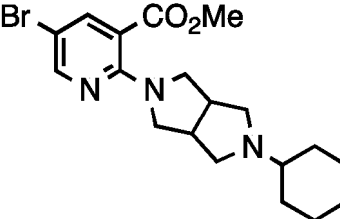
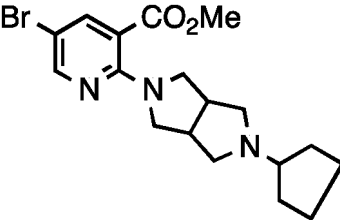
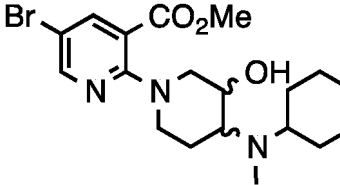
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
19		2700
20		110
21		317
22		10000
23		854
24		120
25		1200
26		267

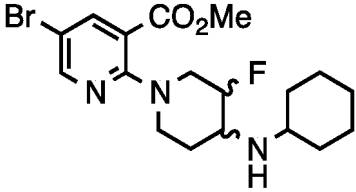
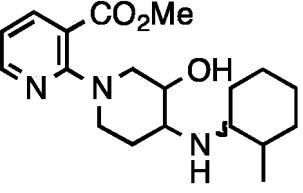
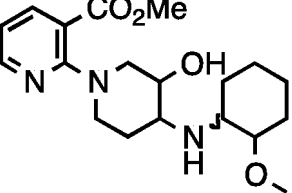
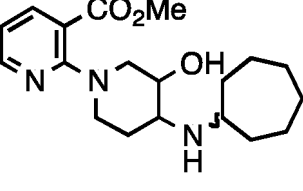
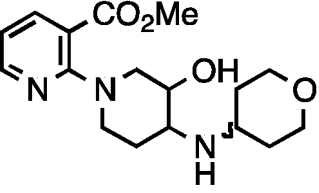
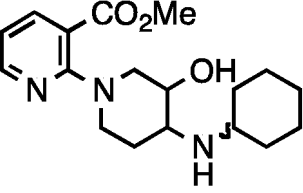
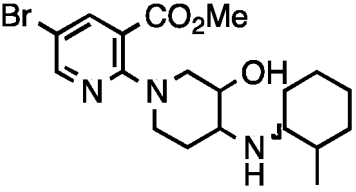


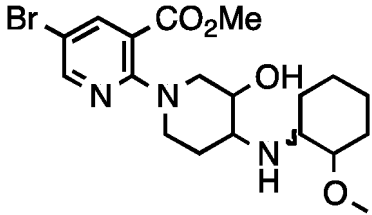
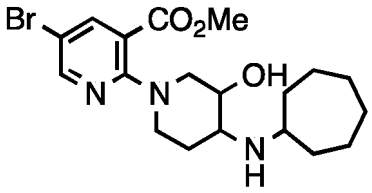
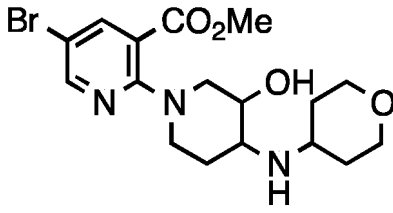
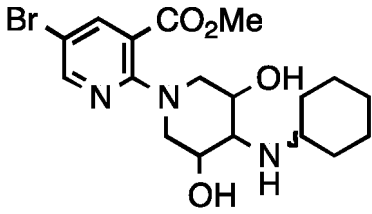
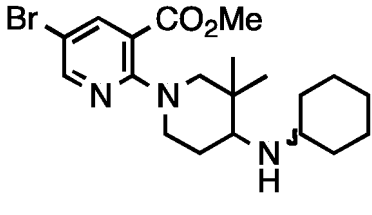
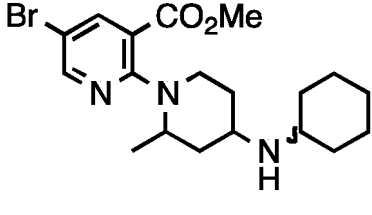
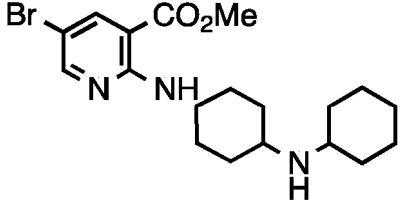
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
27		473
28		387
C13		NA
C14		NA
C15		NA
C16		NA
31		3500
32		5300

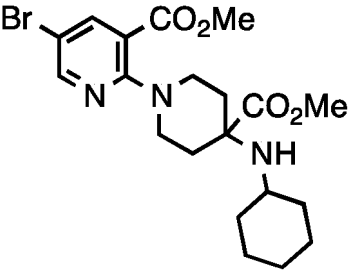
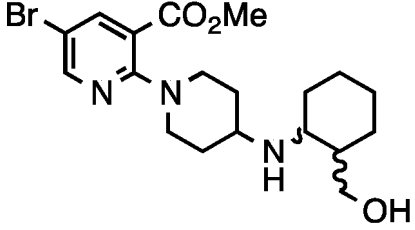
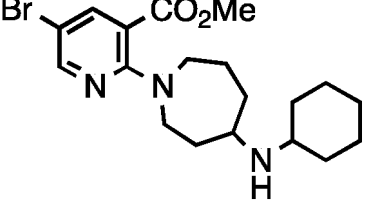
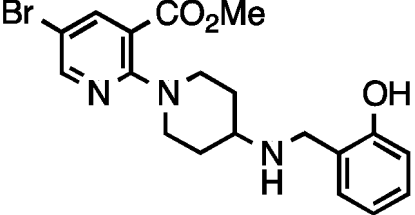
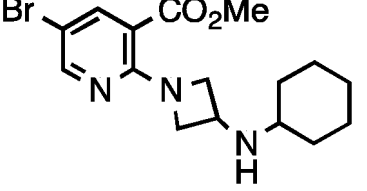
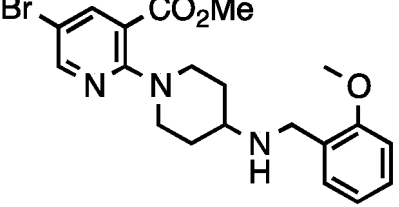
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C17		NA
33		16
34		5200 (85 %)
35		88
36		79
37		142
38		128

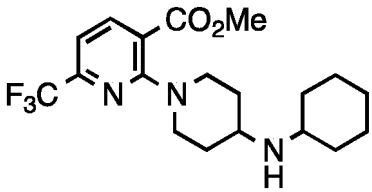
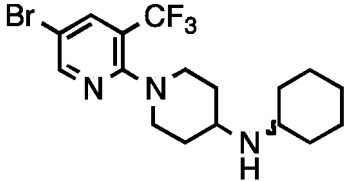
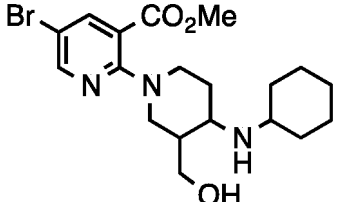
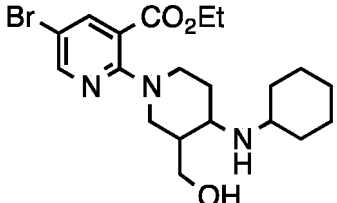
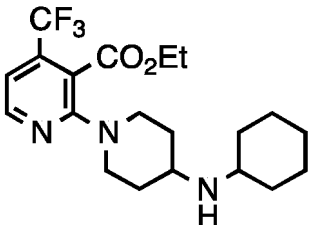
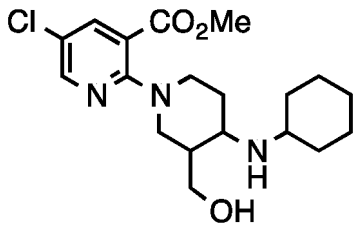
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
39		398
C18		NA
C19		NA
40		159
41		331
42		18
43		52
44		79

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
45		164
46		25
47		2800
48		459
49		1300
50		1000
51		3000

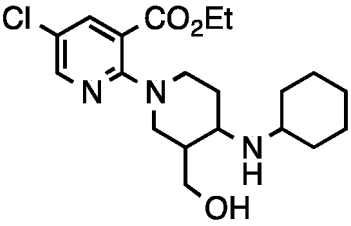
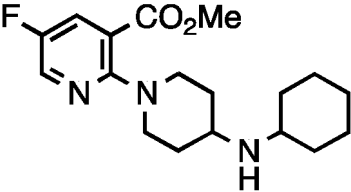
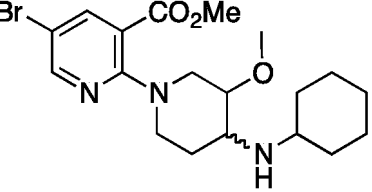
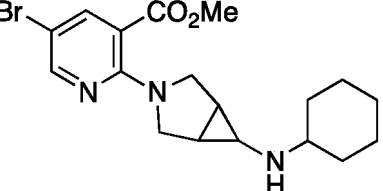
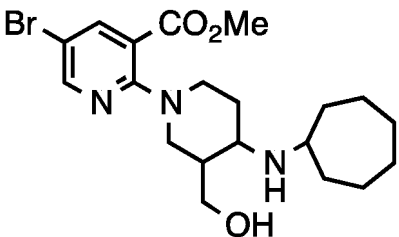
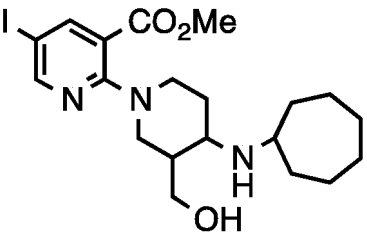
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
52		3400
53		5600
54		559
55		1800
56		7000
57		2200
58		419

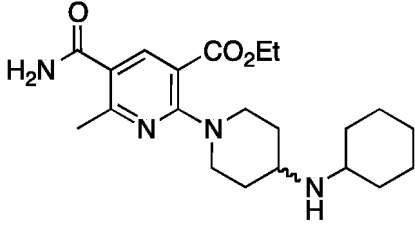
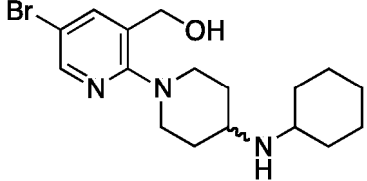
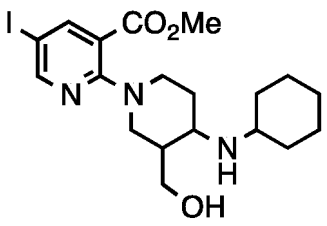
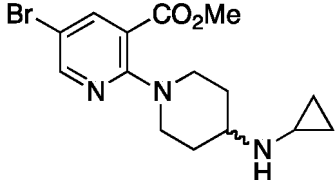
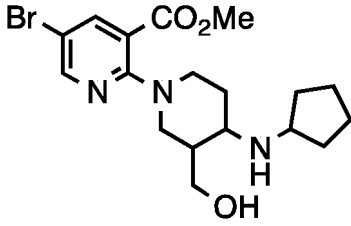
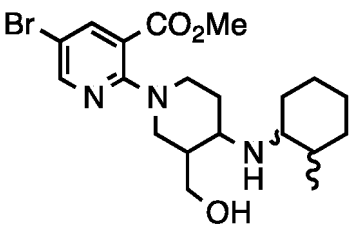
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
59		36
60		68
61		54
62		2700
63		234
64		901
C20		NA

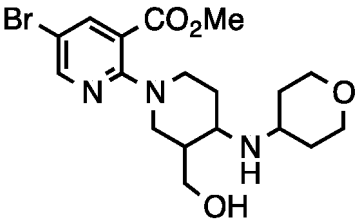
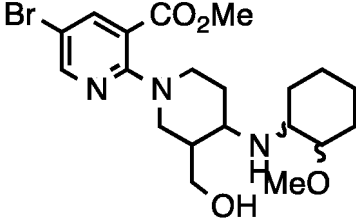
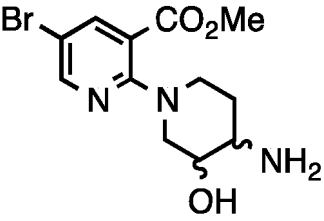
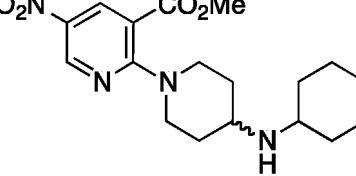
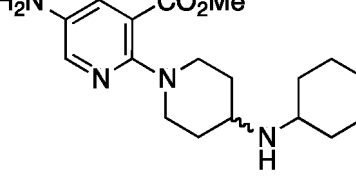
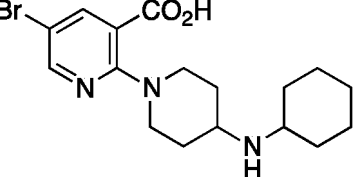
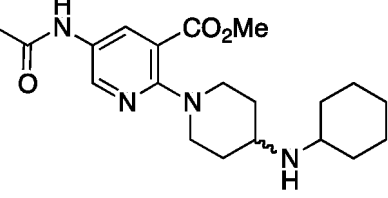
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C21		NA
65		2300
66		1700
C22		NA
67		1400
C23		NA

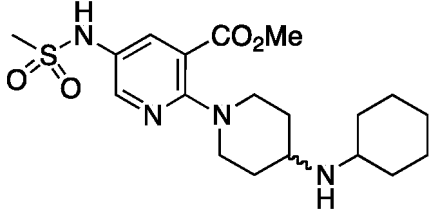
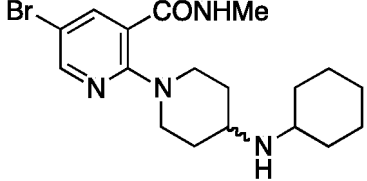
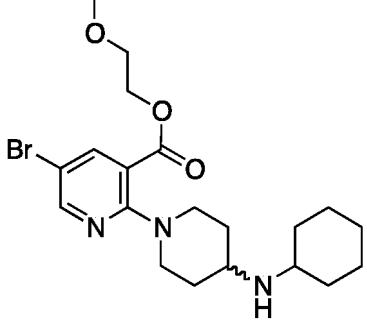
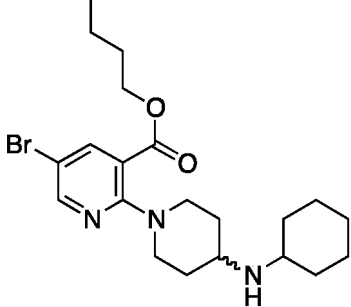
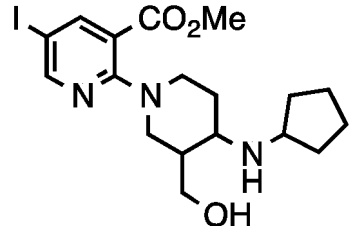
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C24		NA
C25		NA
68	 <p data-bbox="544 987 743 1032"><b>trans-rac</b></p>	40
69	 <p data-bbox="544 1290 743 1335"><b>trans-rac</b></p>	53
C26		NA
70	 <p data-bbox="544 1877 759 1921"><b>trans-rac</b></p>	110

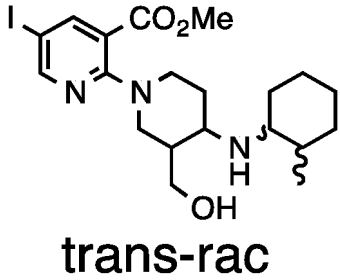
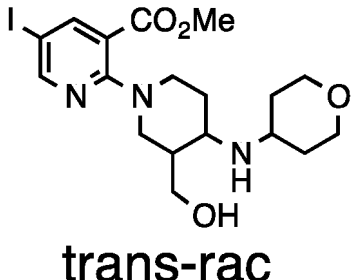
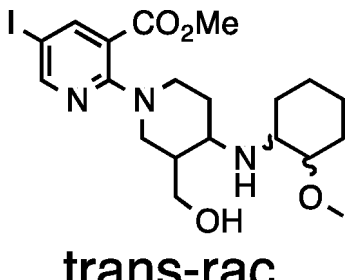
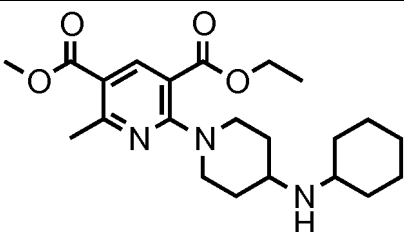
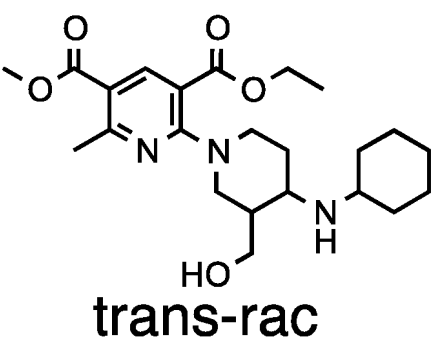


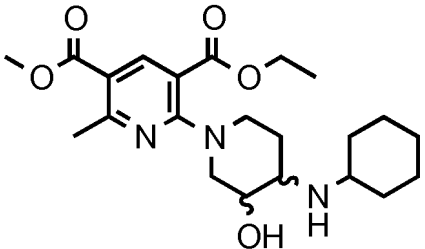
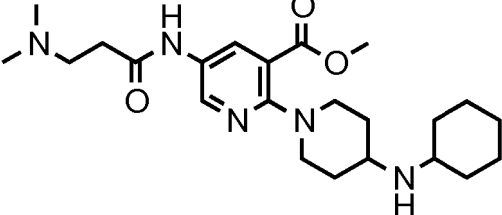
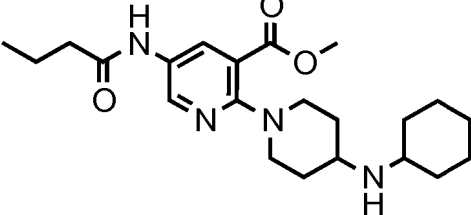
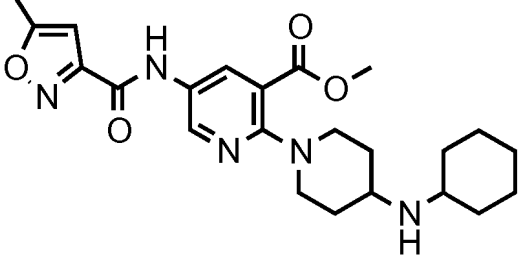
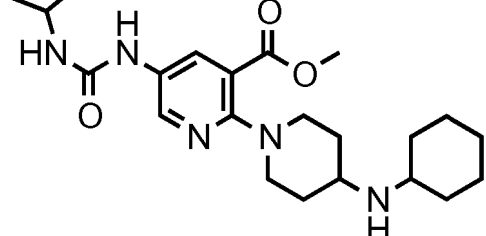
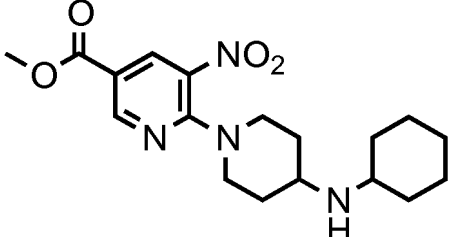
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
71	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	93
72		6600
73	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	205
C27		21000
74	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	58
75	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	36

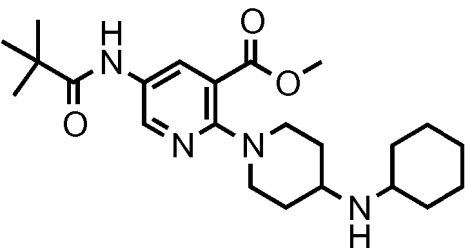
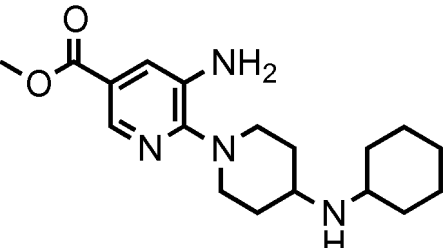
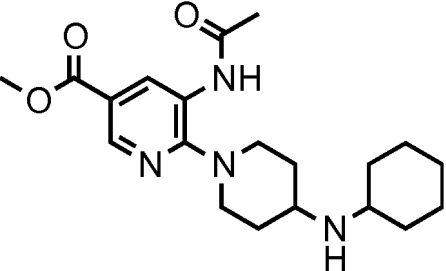
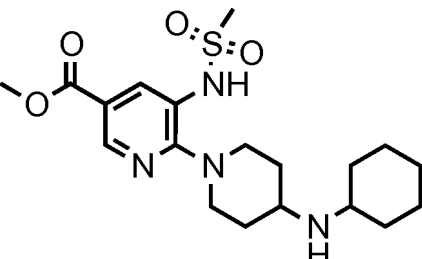
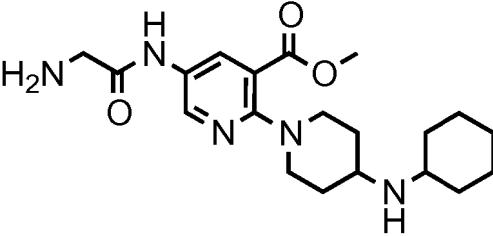
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C28		NA
76		11300
77	 <p data-bbox="523 1014 730 1070"><b>trans-rac</b></p>	11
78		1200
79	 <p data-bbox="523 1541 730 1597"><b>trans-rac</b></p>	25
80	 <p data-bbox="547 1854 754 1910"><b>trans-rac</b></p>	87

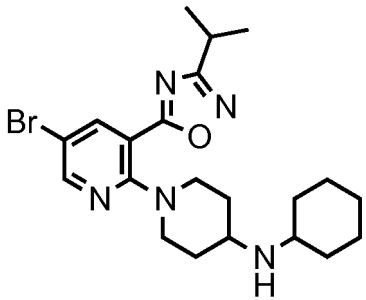
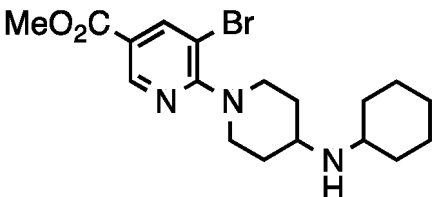
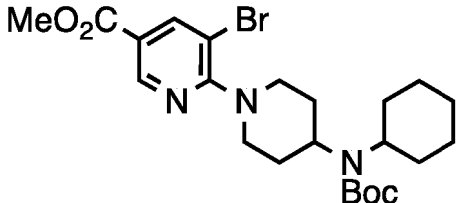
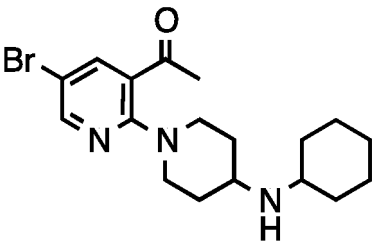
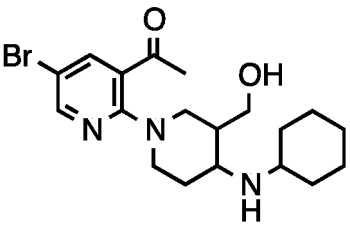
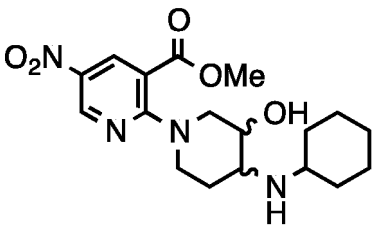
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
81	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	126
82	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	127
83		5900
84		6200
85		1800
C29		NA
86		628

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C30		NA
87		19000
C31		NA
C32		NA
88	 <p data-bbox="496 1715 719 1760"><b>trans-rac</b></p>	52

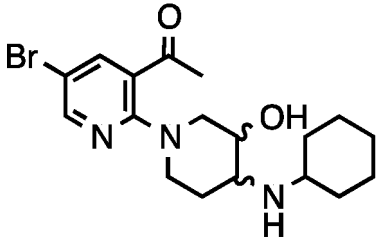
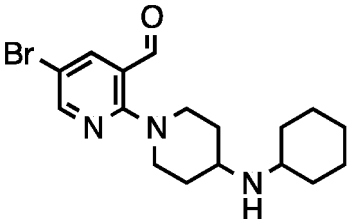
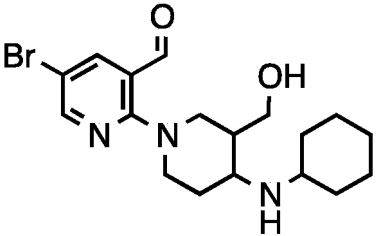
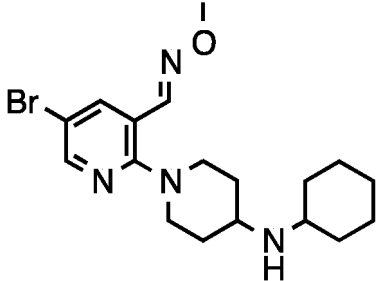
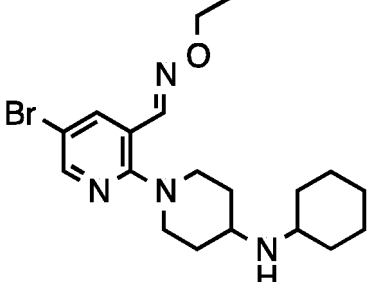
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
89	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	116
90	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	186
91	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	198
92		2600
93	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	621

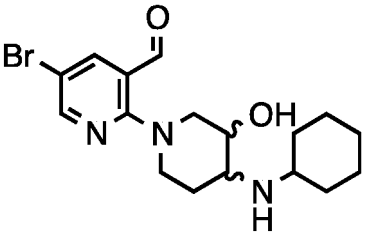
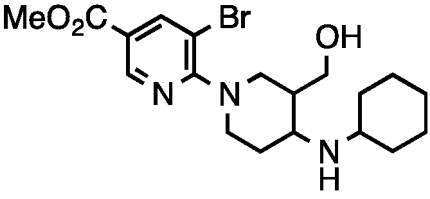
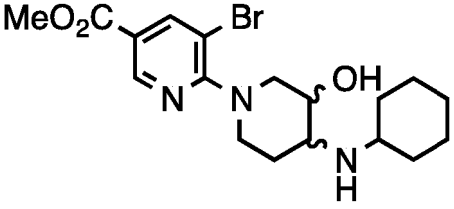
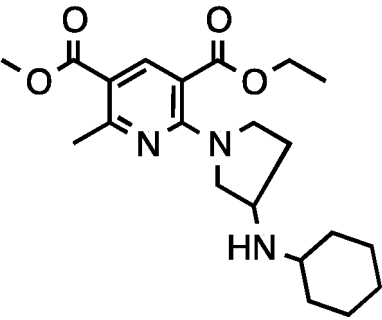
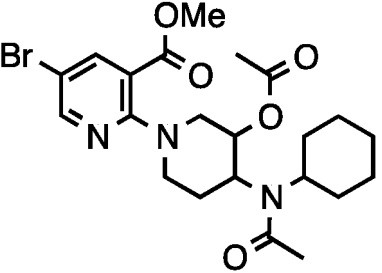
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
94		61
C33		NA
95		1,4
C34		NA
C35		17000
C36		17000

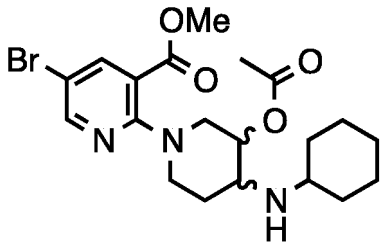
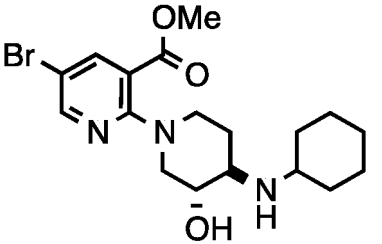
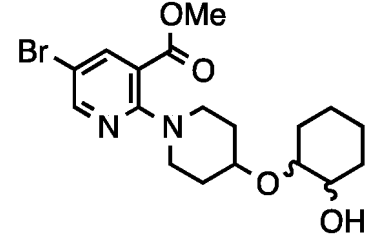
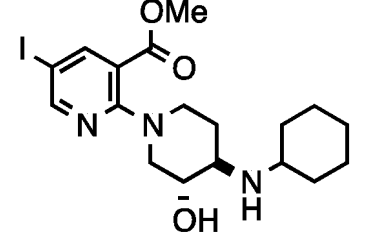
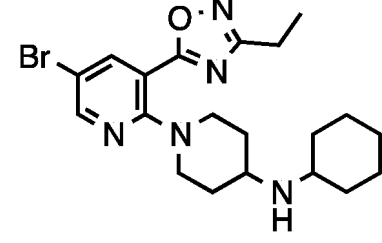
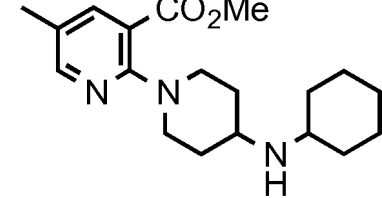
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C37		NA
C38		NA
C39		NA
C40		NA
C41		NA

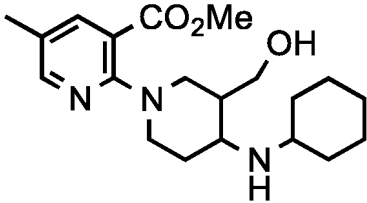
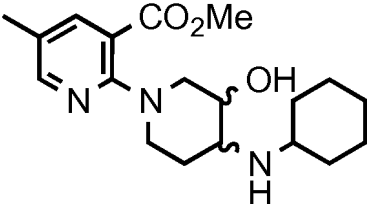
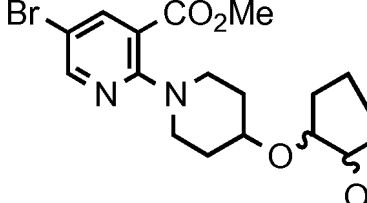
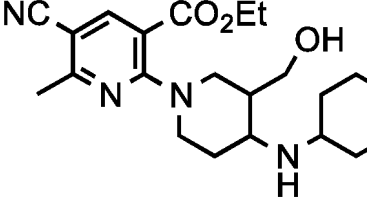
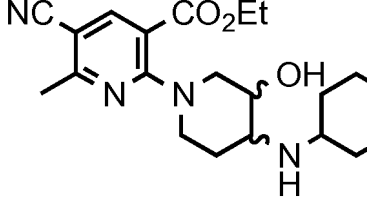
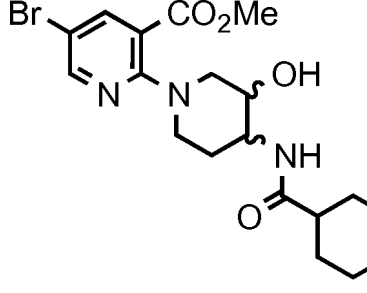
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C42		NA
C43		15000
C44		NA
96		6700
97	 <p data-bbox="512 1648 719 1693"><b>trans-rac</b></p>	2000
98		1100

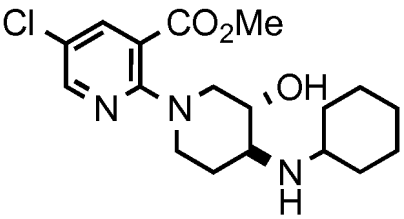
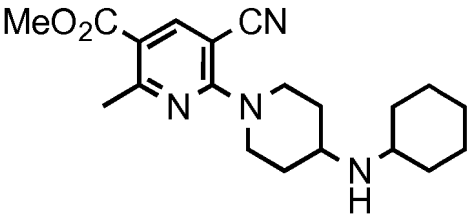
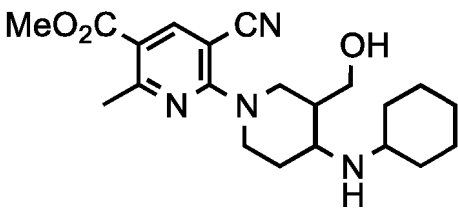
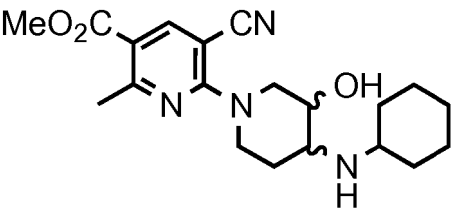
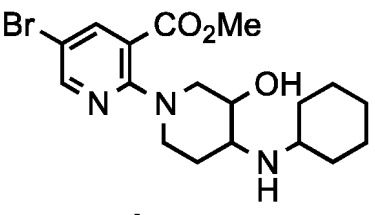
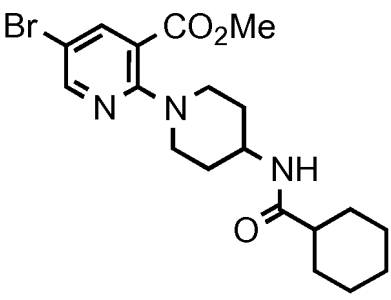


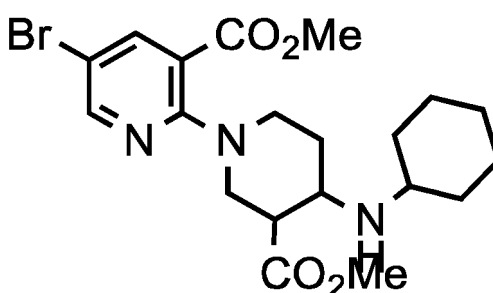
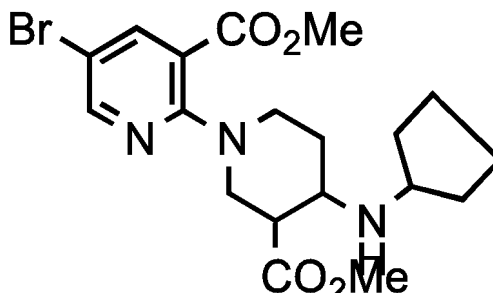
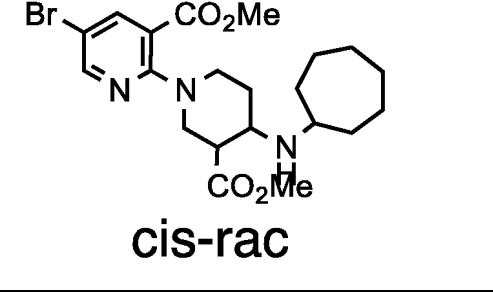
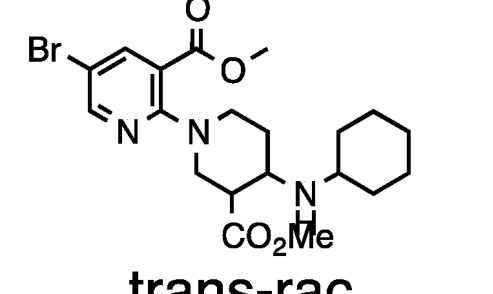
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
99		4500
C45		NA
C46	 <p data-bbox="507 1122 735 1173"><b>trans-rac</b></p>	NA
100		292
101		4000

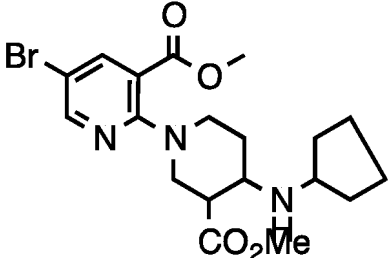
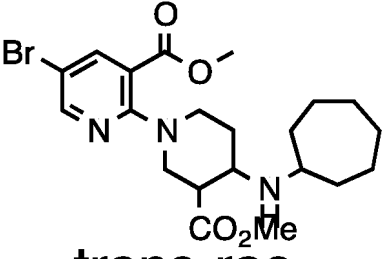
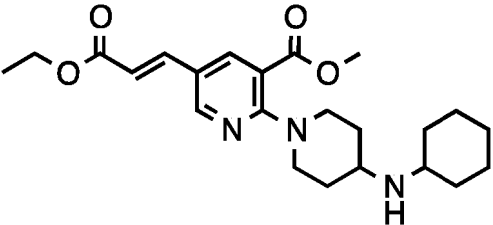
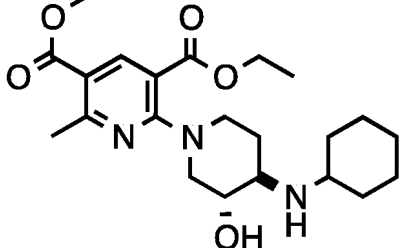
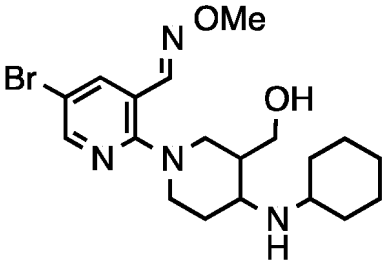
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C47		NA
102	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	13000
103		137
104		2200
C48		NA

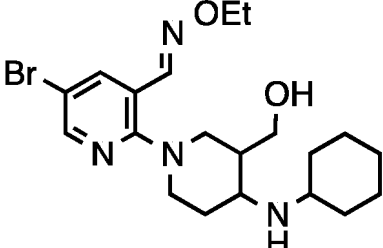
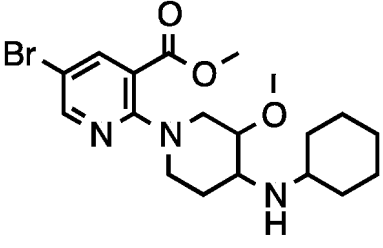
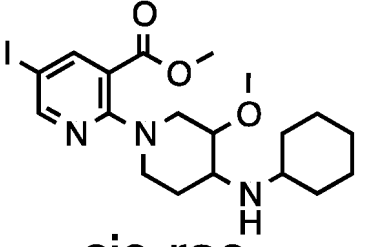
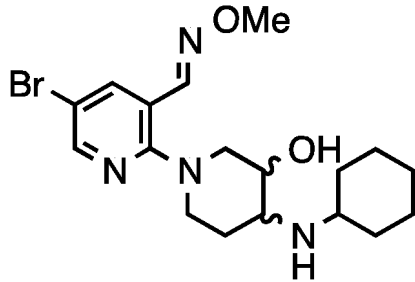
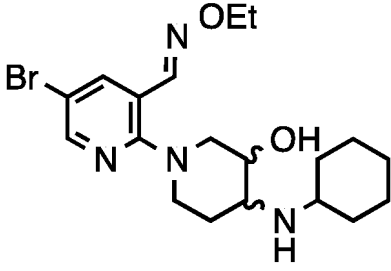
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C49		17000
105		56
C50		NA
106		24
107		11000
108		404

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
109	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	198
110		108
C51		>20000
C52	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	>20000
C53		13000
C54		>20000

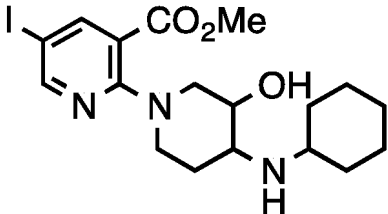
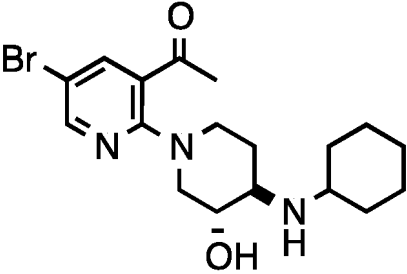
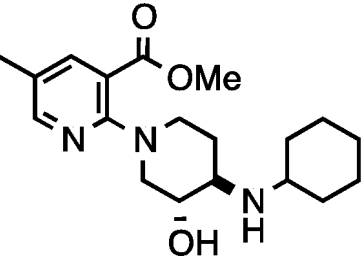
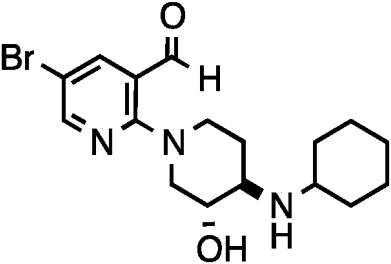
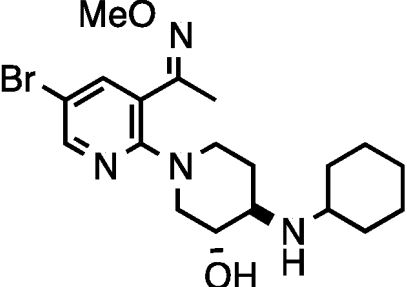
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
111		281
C55		>20000
C56	 <p data-bbox="608 1055 834 1104" style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	>20000
C57		>20000
112	 <p data-bbox="555 1608 722 1657" style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	714
C58		>20000

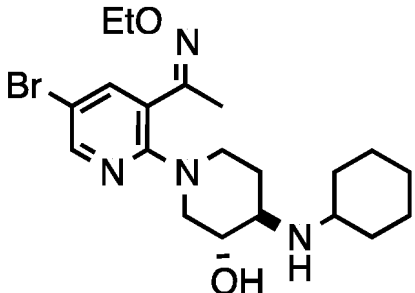
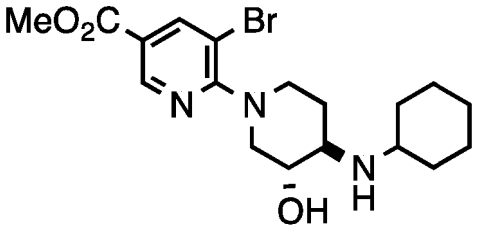
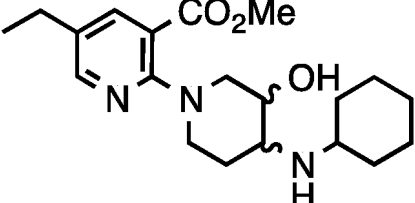
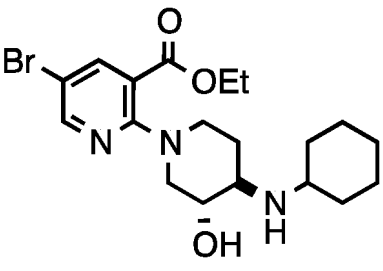
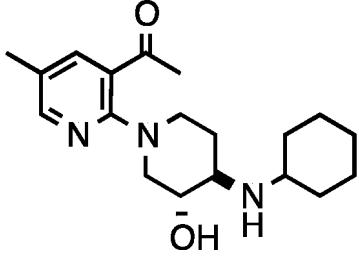
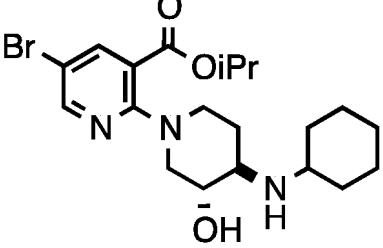
Comp. N.º	Estructura	CI <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
113	 <p><b>cis-rac</b></p>	2000
114	 <p><b>cis-rac</b></p>	1200
115	 <p><b>cis-rac</b></p>	1700
116	 <p><b>trans-rac</b></p>	793

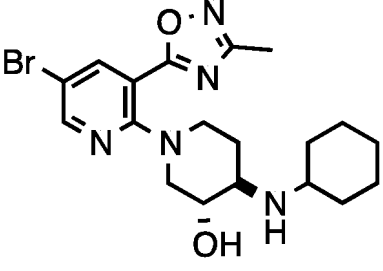
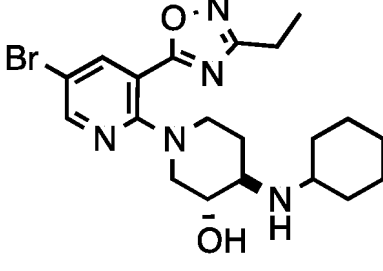
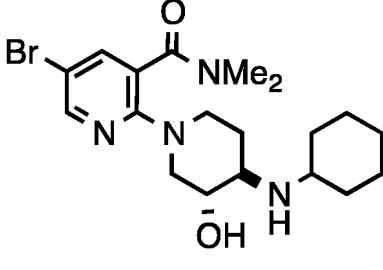
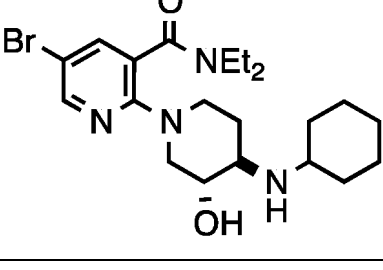
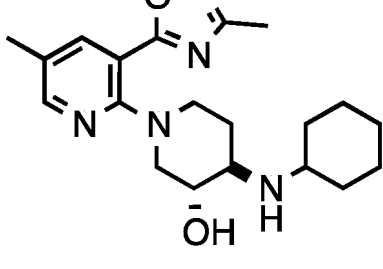
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
117	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	3800
118	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	661
C59		>20000
119		12
120	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	16

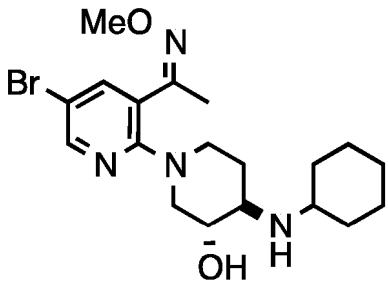
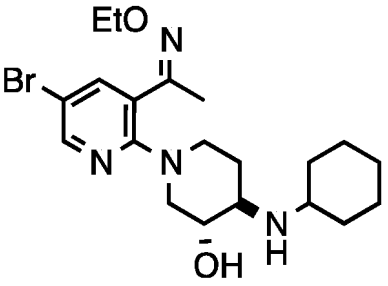
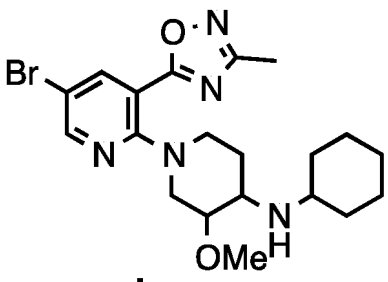
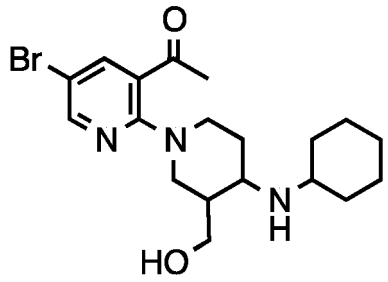
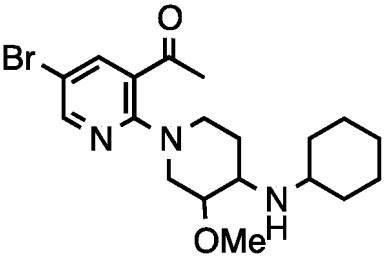
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
121	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	45
122	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	125
123	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	11
124		31
125		41

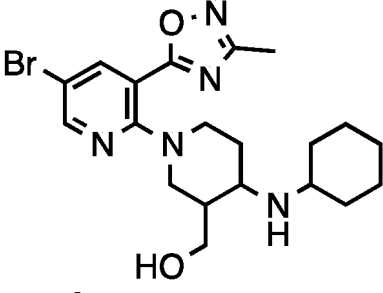
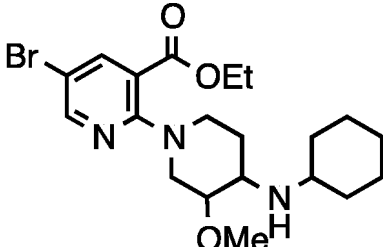
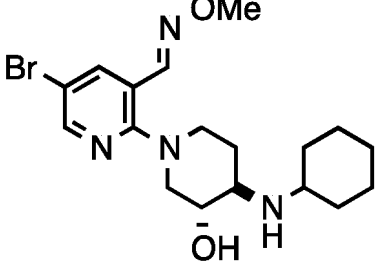
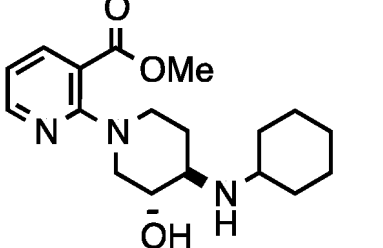
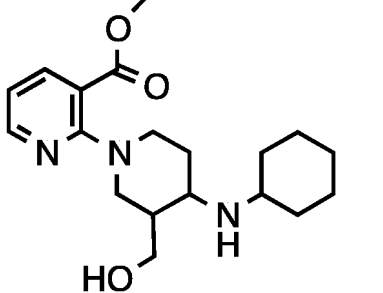


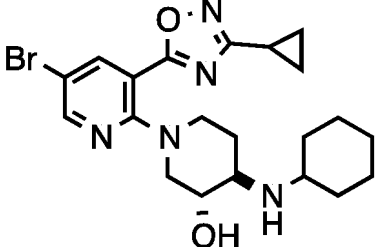
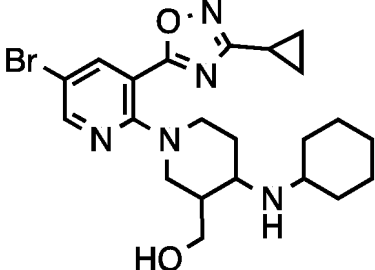
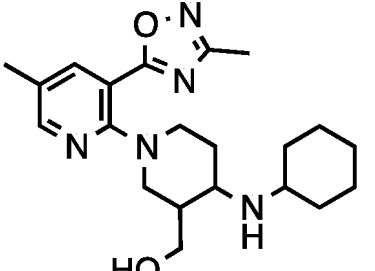
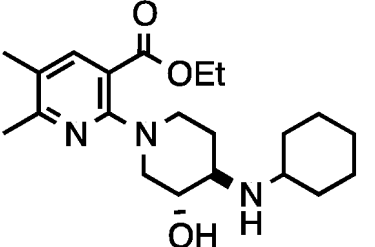
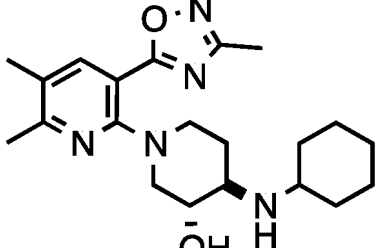
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
126	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	112
127		33
128		35
129		799
130		22

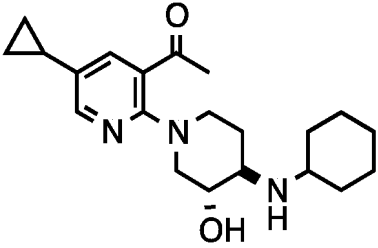
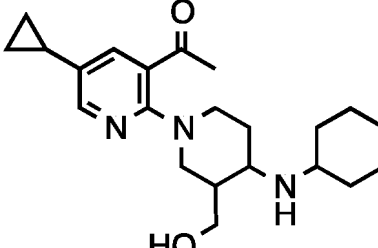
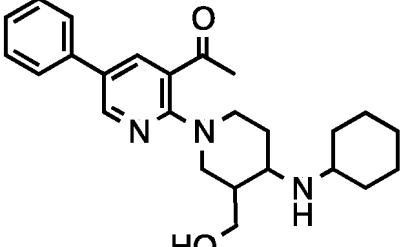
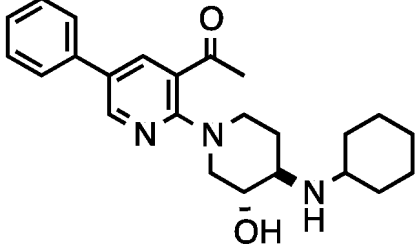
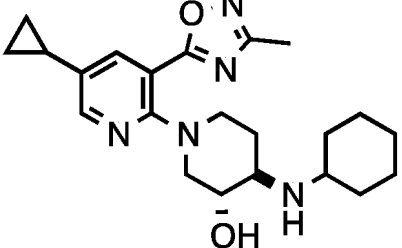
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
131		30
132		4000
133		272
134		23
C60		14000
135		1630

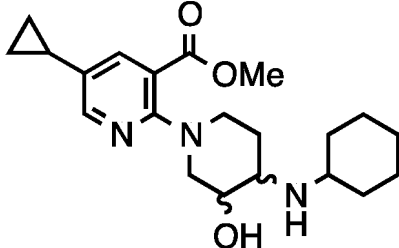
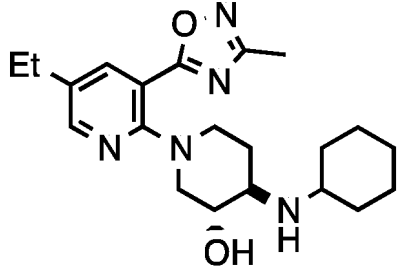
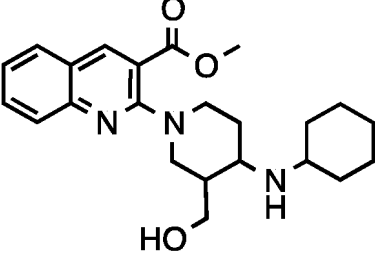
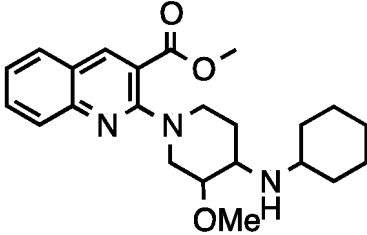
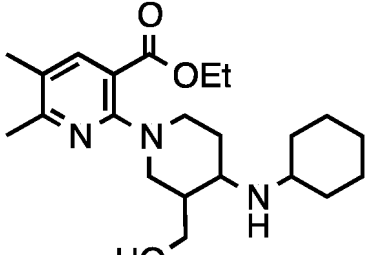
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
136		49
137		1600
138		3200
139		4800
140		54

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
141		107
142		125
143	 <p data-bbox="555 1238 730 1294"><b>cis-rac</b></p>	100
144	 <p data-bbox="523 1619 746 1675"><b>trans-rac</b></p>	4800
C61	 <p data-bbox="571 1977 746 2033"><b>cis-rac</b></p>	10000

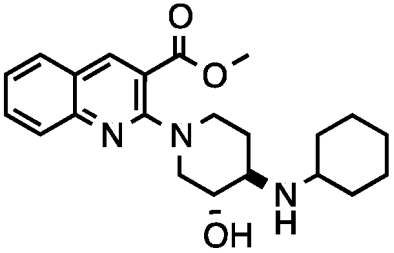
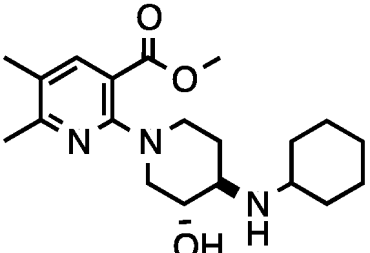
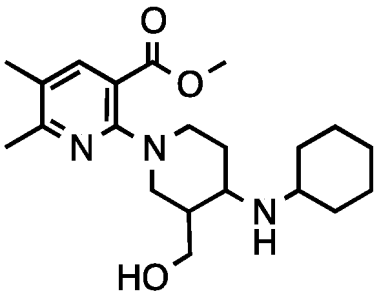
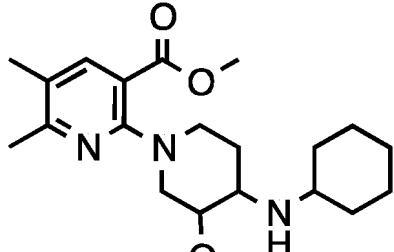
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
145	 <p><b>trans-rac</b></p>	117
146	 <p><b>cis-rac</b></p>	85
147		206
148		5800
149	 <p><b>trans-rac</b></p>	5400

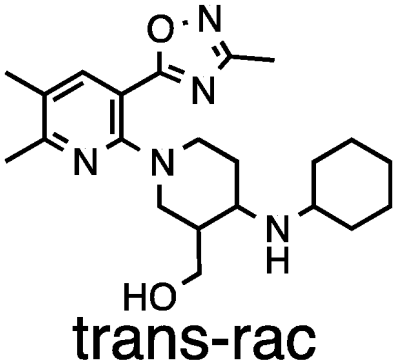
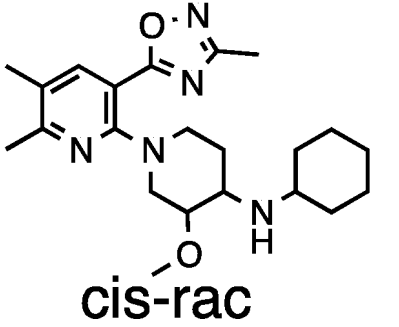
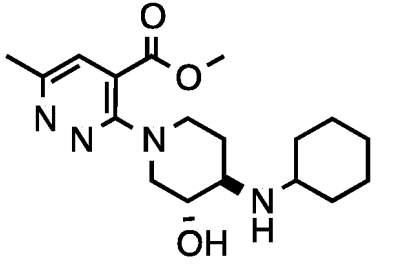
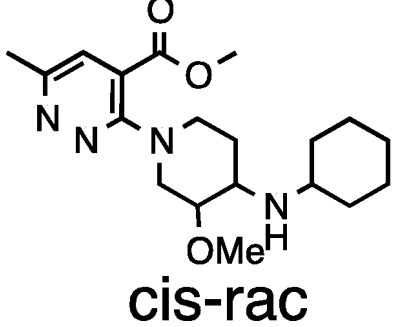
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
150		9100
151	 <p data-bbox="510 929 734 974"><b>trans-rac</b></p>	2100
152	 <p data-bbox="510 1310 734 1355"><b>trans-rac</b></p>	30
153		191
154		146

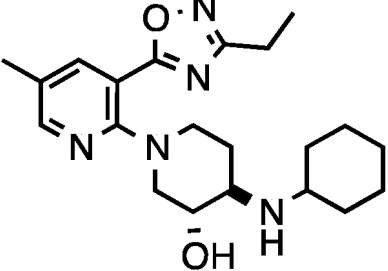
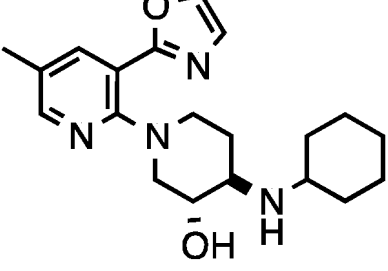
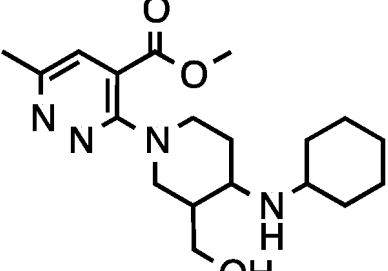
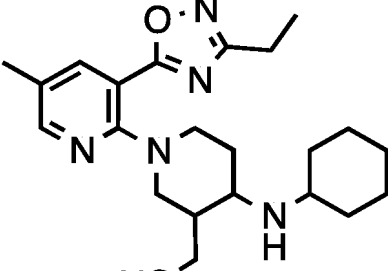
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C62		NA
C63	 <p data-bbox="507 898 727 943"><b>trans-rac</b></p>	NA
C64	 <p data-bbox="507 1249 727 1294"><b>trans-rac</b></p>	NA
C65		NA
155		1300

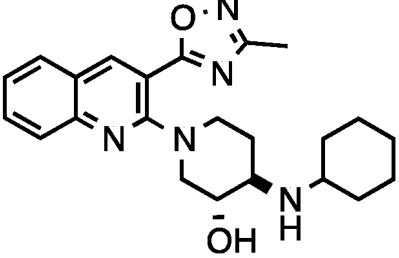
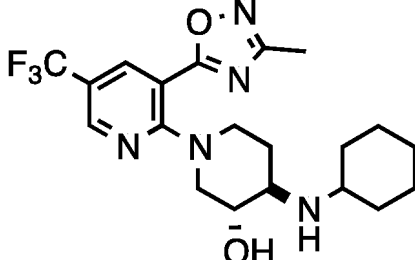
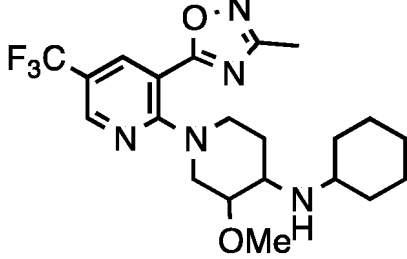
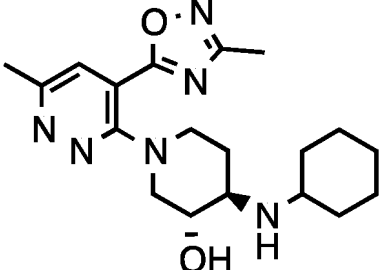
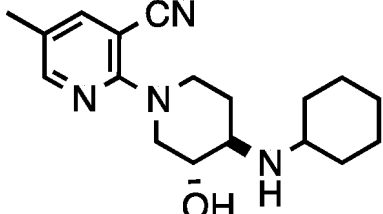
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C66		17000
156		1000
157	 <p data-bbox="518 1209 734 1265"><b>trans-rac</b></p>	37
158	 <p data-bbox="550 1545 710 1601"><b>cis-rac</b></p>	431
159	 <p data-bbox="502 1904 726 1960"><b>trans-rac</b></p>	35

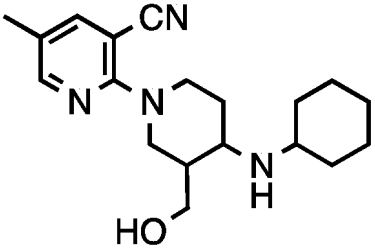
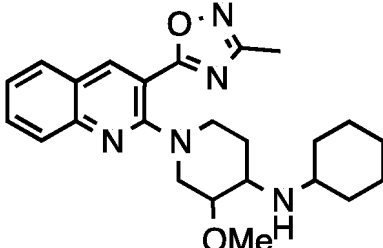
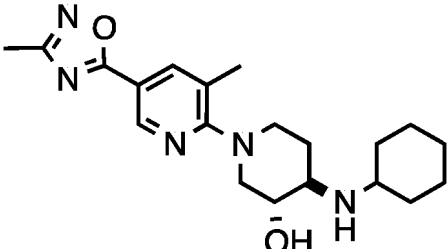
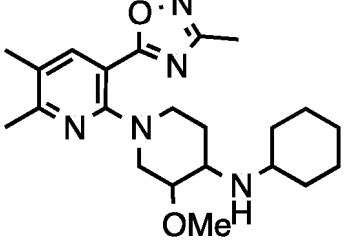


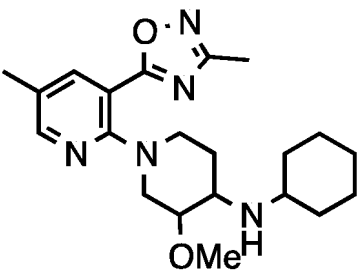
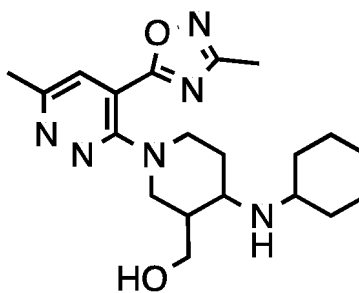
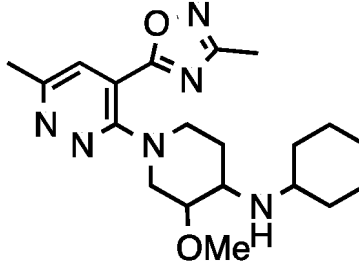
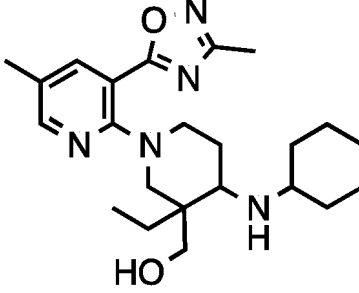
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
160		209
161		157
162	 <p data-bbox="496 1227 730 1279"><b>trans-rac</b></p>	1400
163	 <p data-bbox="568 1608 751 1659"><b>cis-rac</b></p>	915

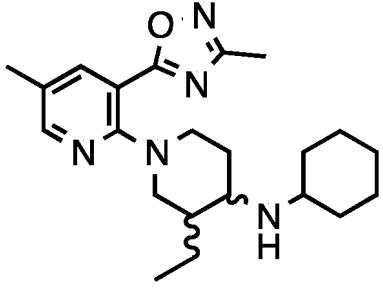
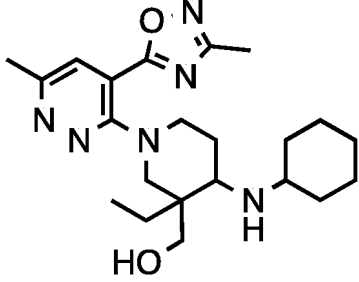
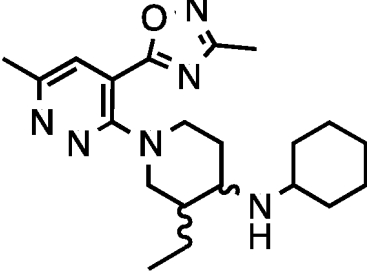
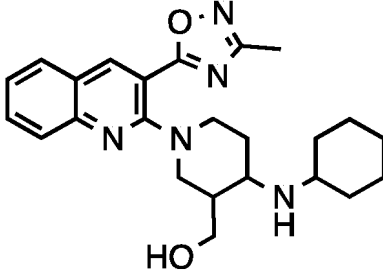
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
164	 <p>trans-rac</p>	62
165	 <p>cis-rac</p>	19
166	 <p></p>	32
167	 <p>cis-rac</p>	19

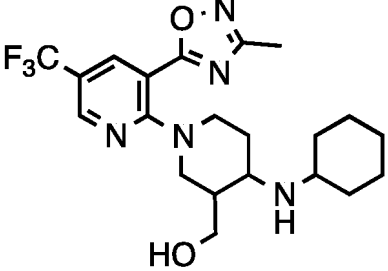
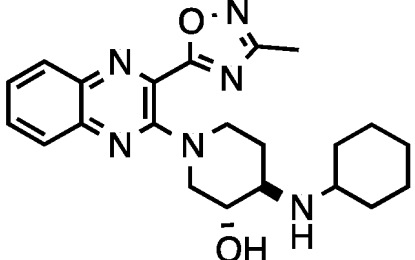
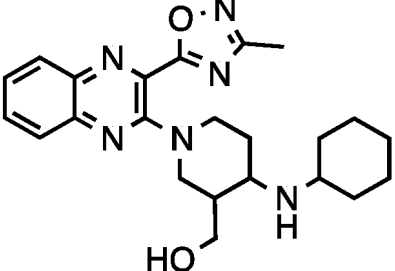
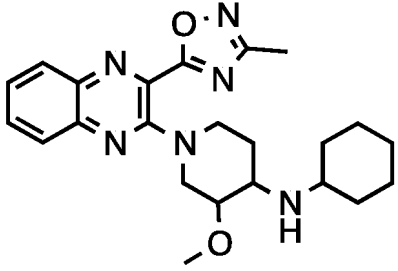
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
168		7000
169		2500
170	 <p data-bbox="531 1279 778 1335"><b>trans-rac</b></p>	11,7
171	 <p data-bbox="515 1688 762 1744"><b>trans-rac</b></p>	1100

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
172		22
173		1200
174	 <p data-bbox="550 1232 726 1288"><b>cis-rac</b></p>	180
175		46
C67		37000

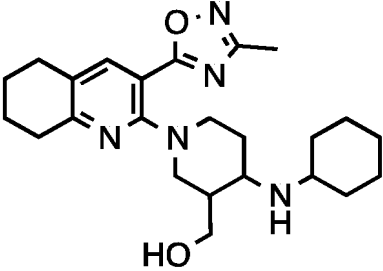
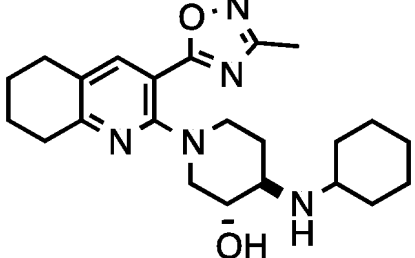
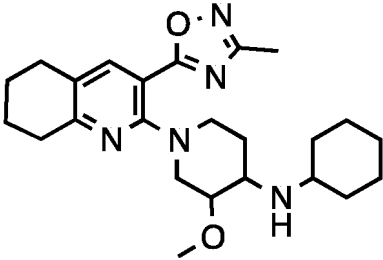
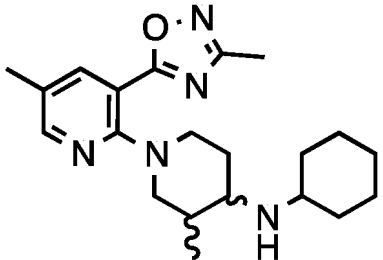
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C68	 <p><b>trans-rac</b></p>	>20000
176	 <p><b>cis-rac</b></p>	28
177	 <p><b>OH</b></p>	>20
178	 <p><b>trans-rac</b></p>	483

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
179	 <p><b>cis-rac</b></p>	253
180	 <p><b>trans rac</b></p>	7
181	 <p><b>trans rac</b></p>	30
182	 <p><b>rac</b></p>	76

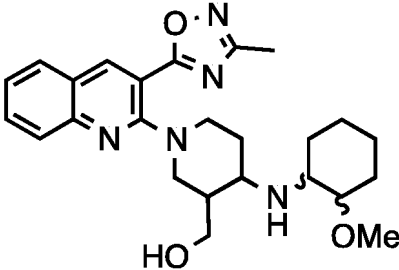
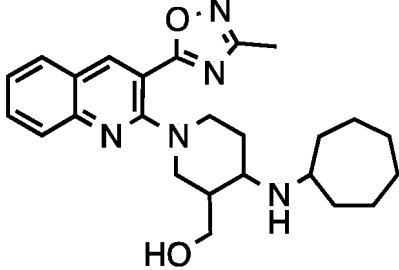
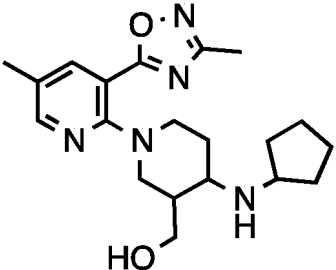
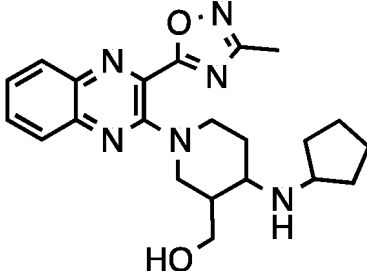
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
183		280
184	 <p><b>rac</b></p>	19
185		24
186	 <p><b>trans-rac</b></p>	5

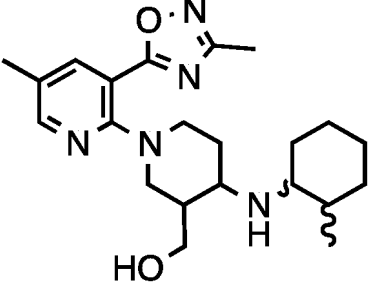
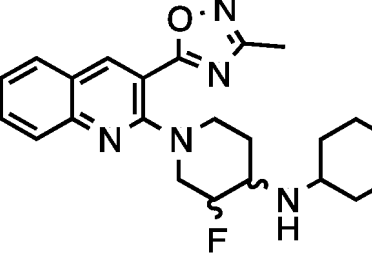
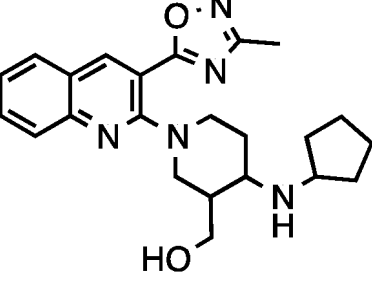
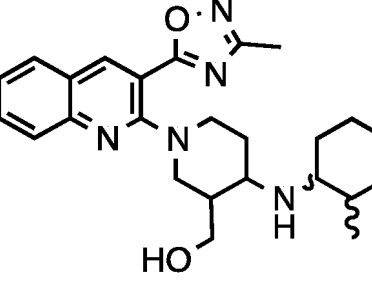
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
187	 <p><b>trans-rac</b></p>	341
188	 <p><b>trans-rac</b></p>	187
189	 <p><b>trans-rac</b></p>	125
190	 <p><b>cis-rac</b></p>	57

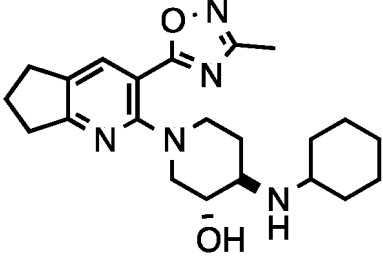
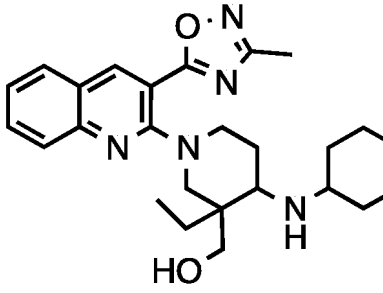
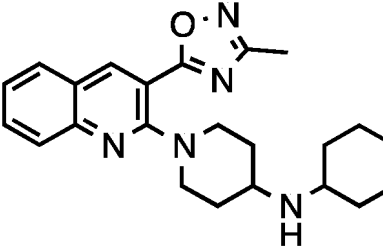
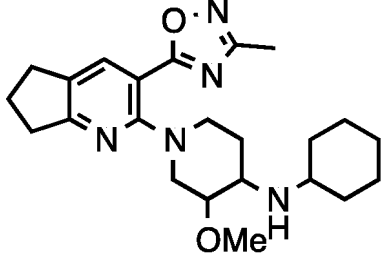


Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
191	 <p>The structure shows a bicyclic indole-like core with a cyclohexane ring fused to an indole ring. The indole ring has a methylidenehydrazide group at the 2-position and a piperazine ring at the 3-position. The piperazine ring is substituted with a cyclohexylamino group and a hydroxymethyl group in a trans configuration.</p> <p><b>trans-rac</b></p>	420
192	 <p>The structure is similar to compound 191, but the hydroxyl group is shown with a dashed bond, indicating a specific stereochemistry.</p>	199
193	 <p>The structure is similar to compound 191, but the piperazine ring is substituted with a methoxy group and a cyclohexylamino group in a cis configuration.</p> <p><b>cis-rac</b></p>	729
194	 <p>The structure is similar to compound 191, but the indole ring is substituted with a methyl group at the 5-position and a piperazine ring at the 2-position. The piperazine ring is substituted with a cyclohexylamino group and a hydroxyl group.</p>	180

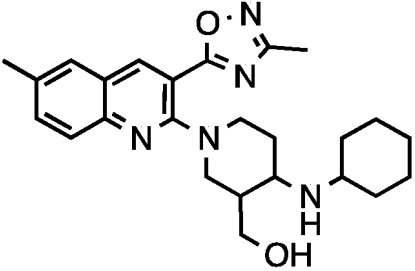
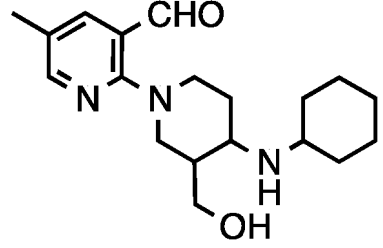
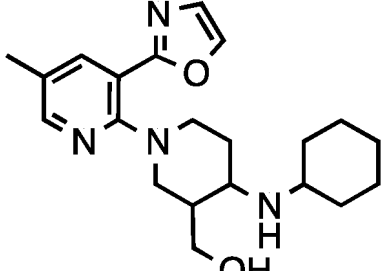
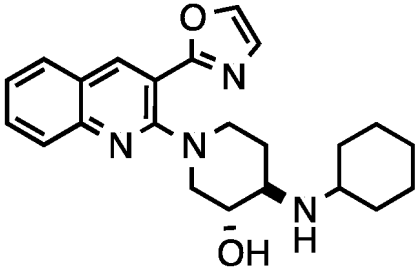
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
195	<p><b>trans-rac</b></p>	700
196	<p><b>trans-rac</b></p>	414
197	<p><b>trans-rac</b></p>	85
198	<p><b>trans-rac</b></p>	98

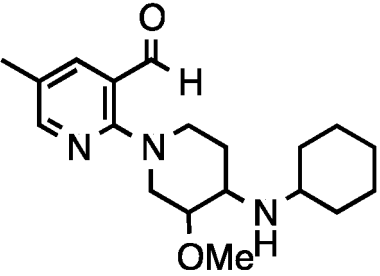
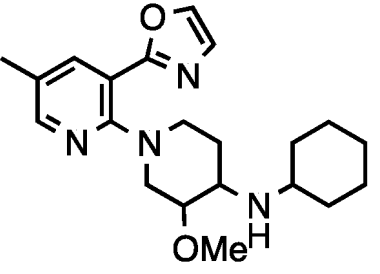
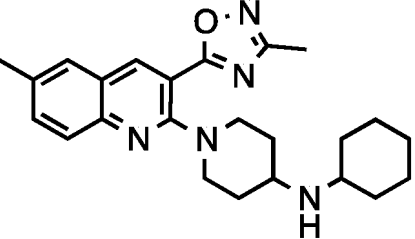
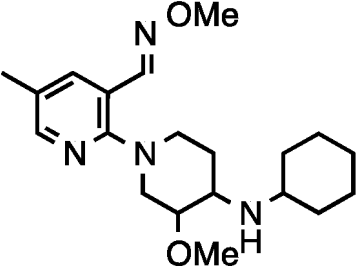
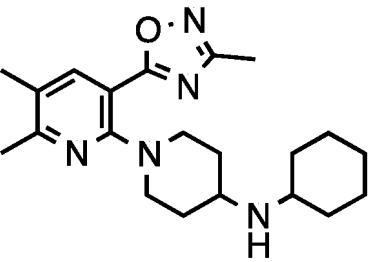
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
199	 <p><b>trans-rac</b></p>	59
200	 <p><b>trans-rac</b></p>	14
201	 <p><b>trans-rac</b></p>	116
202	 <p><b>trans-rac</b></p>	187

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
203	 <p><b>trans-rac</b></p>	132
204		52
205	 <p><b>trans-rac</b></p>	17
206	 <p><b>trans-rac</b></p>	33

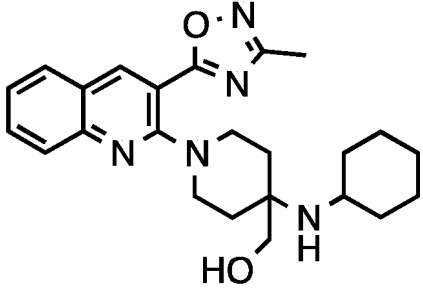
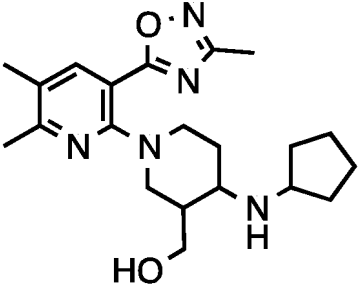
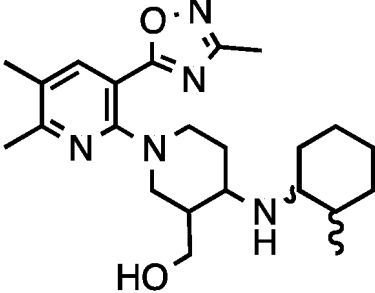
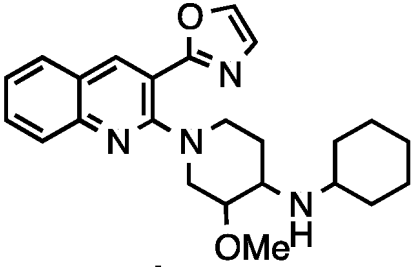
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
207	 <chem>CN1C(C2=CN3C=CC4CCCC32)N(C1)C5=CC=C(C=C5)N=C6C(=N)C=C6O</chem>	276
208	 <chem>CCOCCN1C(C2=CN3C=CC=C3O2)N(C1)C4=CC=CC=C4N=C5C(=N)C=C5</chem> <b>rac</b>	76
209	 <chem>CN1C(C2=CN3C=CC=C3O2)N(C1)C4=CC=CC=C4N=C5C(=N)C=C5</chem>	18
210	 <chem>CN1C(C2=CN3C=CC4CCCC32)N(C1)C5=CC=C(C=C5)N=C6C(=N)C=C6OC</chem> <b>cis-rac</b>	72

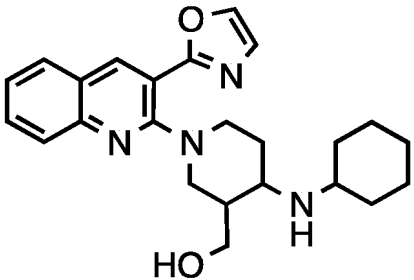
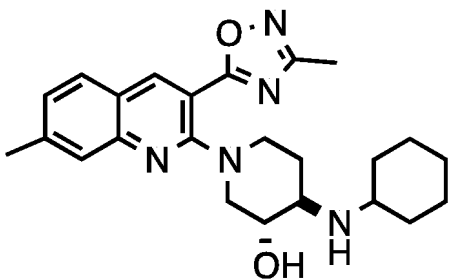
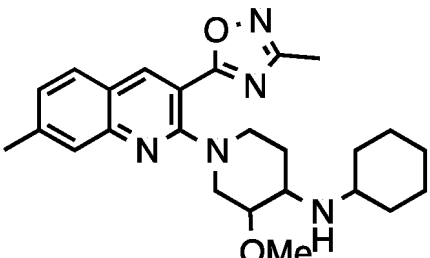
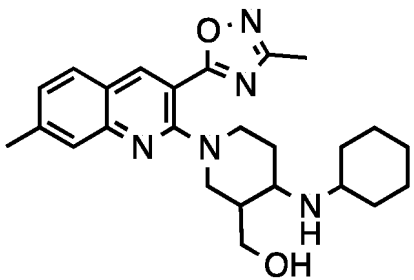
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
211	<p><b>trans-rac</b></p>	74
212	<p><b>trans-rac</b></p>	267
213	<p><b>trans-rac</b></p>	8,5
214	<p><b>cis-rac</b></p>	3

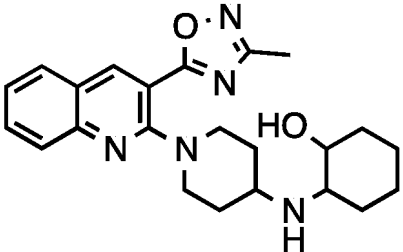
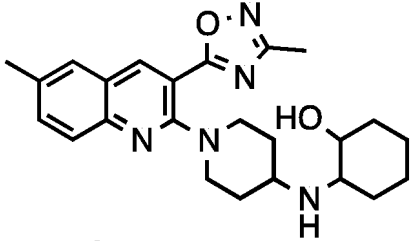
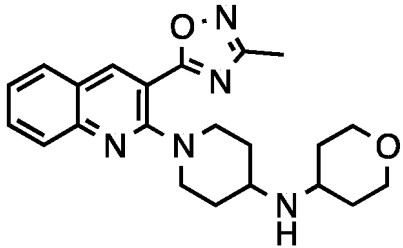
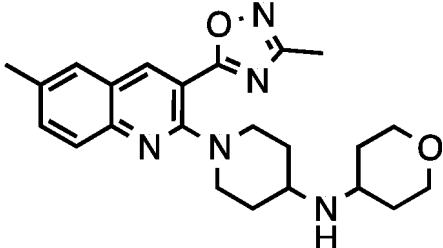
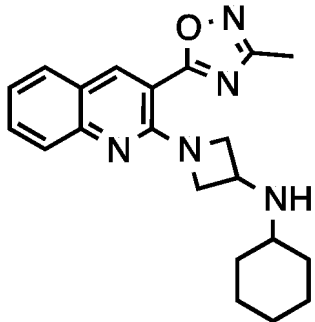
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
215	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	3
216	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	4500
217	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	361
218		475

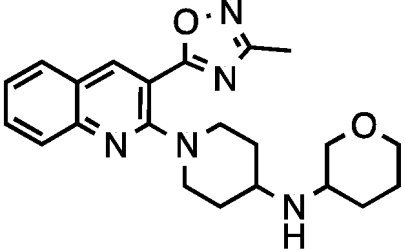
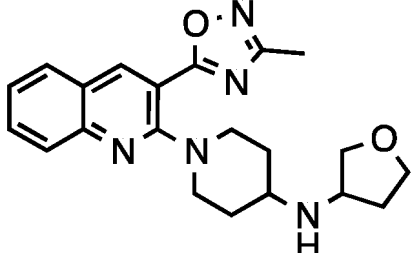
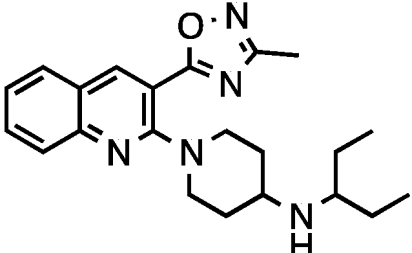
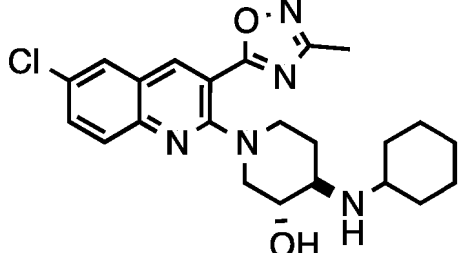
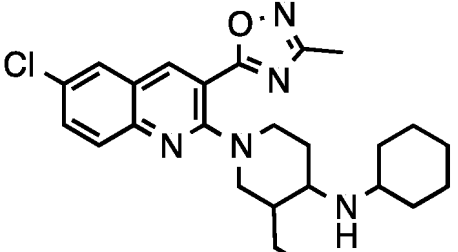
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C69	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	30000
C70	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	17000
219		3,5
220	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	101
221		24

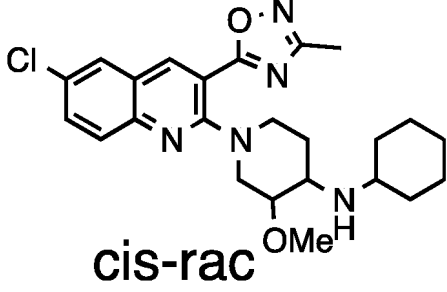
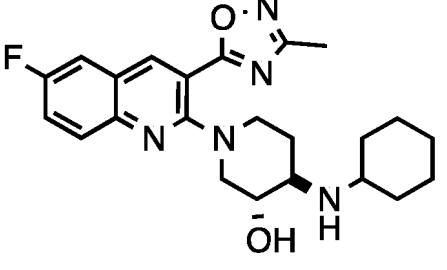
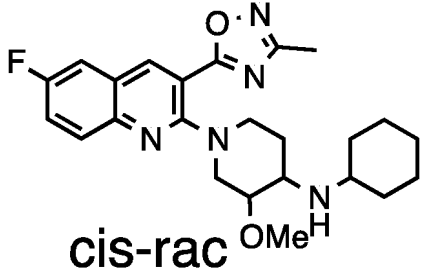
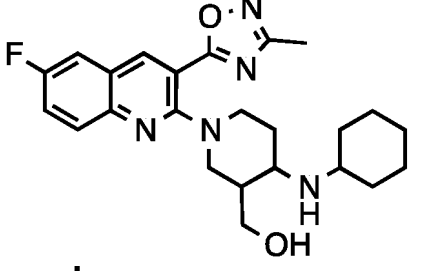
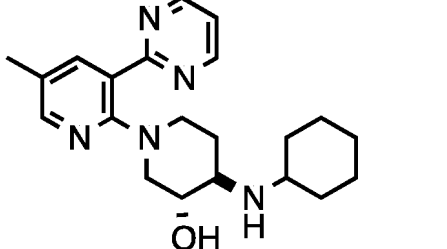


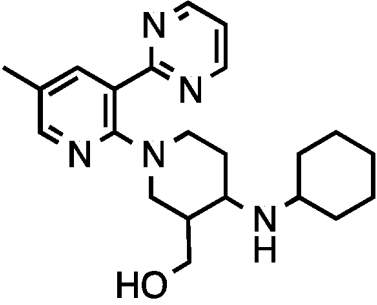
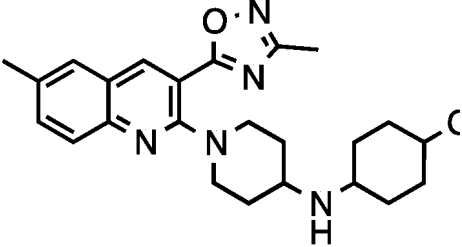
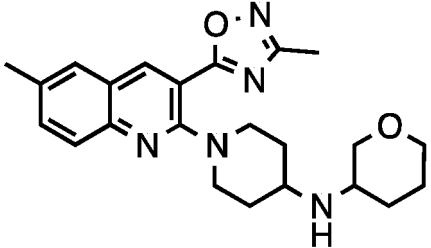
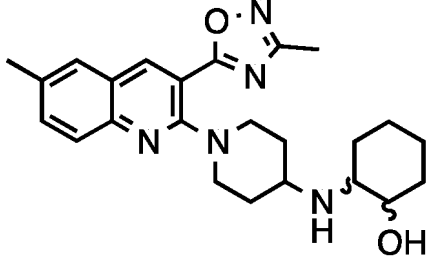
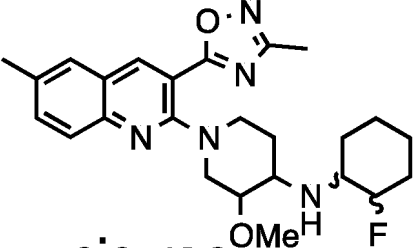
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
222	 <p>Chemical structure of compound 222: A quinoline ring system with a 1-methyl-1H-tetrazol-5-ylidene group at position 6 and a piperazine ring at position 7. The piperazine ring has a hydroxymethyl group and a cyclohexylamino group attached to the 4-position.</p>	163
223	 <p>Chemical structure of compound 223: A pyridine ring with methyl groups at positions 2 and 6, and a 1-methyl-1H-tetrazol-5-ylidene group at position 4. It is connected via a methylene group to a piperazine ring, which has a hydroxymethyl group and a cyclopentylamino group attached to the 4-position.</p> <p><b>trans-rac</b></p>	13
224	 <p>Chemical structure of compound 224: A pyridine ring with methyl groups at positions 2 and 6, and a 1-methyl-1H-tetrazol-5-ylidene group at position 4. It is connected via a methylene group to a piperazine ring, which has a hydroxymethyl group and a cyclohexylamino group attached to the 4-position. A wavy line is shown on the cyclohexane ring.</p> <p><b>trans-rac</b></p>	17
225	 <p>Chemical structure of compound 225: A quinoline ring system with a 1H-imidazol-2-ylidene group at position 6 and a piperazine ring at position 7. The piperazine ring has a methoxy group and a cyclohexylamino group attached to the 4-position.</p> <p><b>cis-rac</b></p>	70

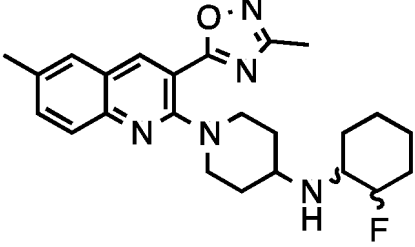
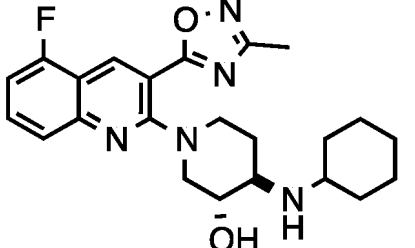
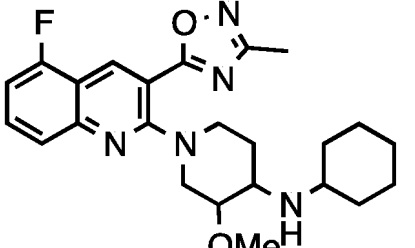
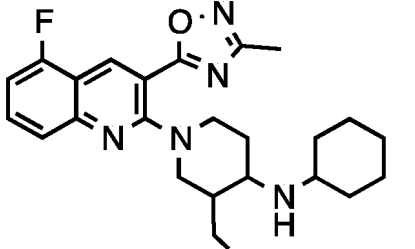
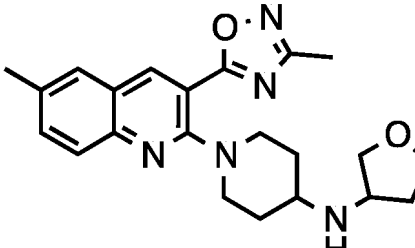
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
226	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	107
227		7
228	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	21
229	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	5

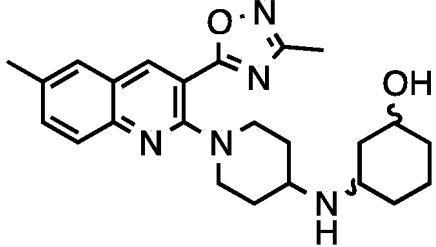
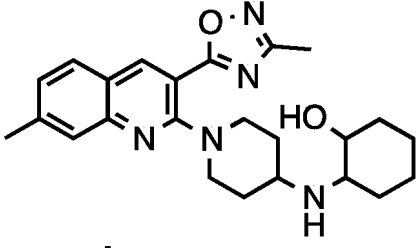
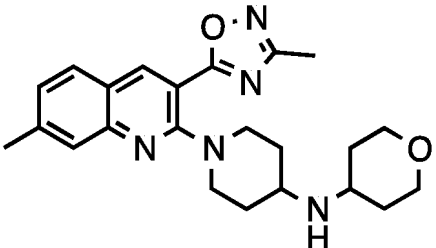
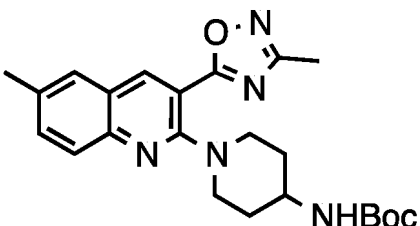
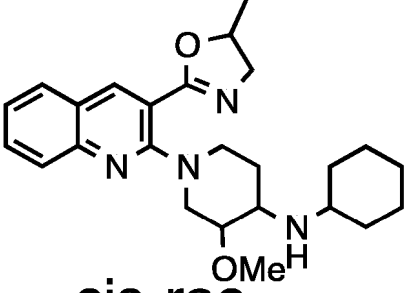
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
230	 <p><b>trans-rac</b></p>	9
231	 <p><b>trans-rac</b></p>	0,86
232	 <p></p>	8
233	 <p></p>	2
234	 <p></p>	596

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
235		4
236		20
237		8
238		38
239	 <p data-bbox="549 1841 775 1890"><b>trans-rac</b></p>	16

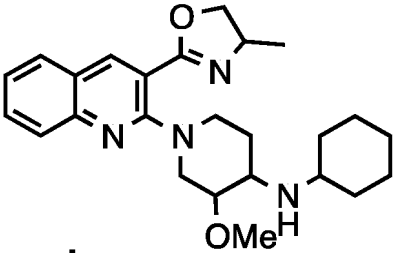
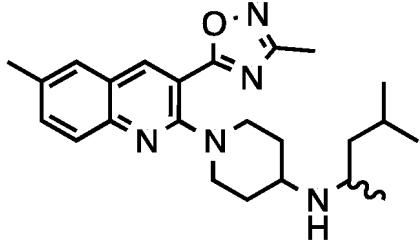
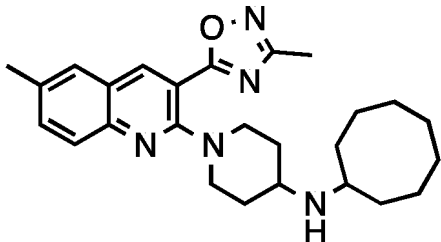
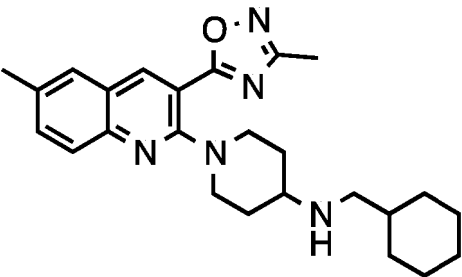
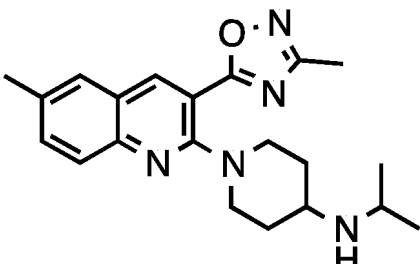
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
240	 <p><b>cis-rac</b></p>	14
241		59
242	 <p><b>cis-rac</b></p>	26
243	 <p><b>trans-rac</b></p>	22
244		566

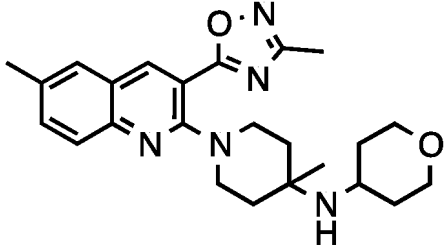
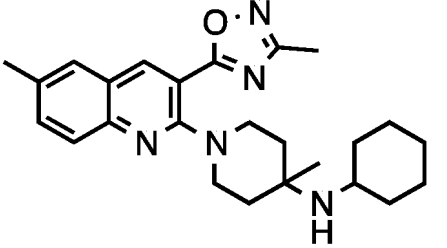
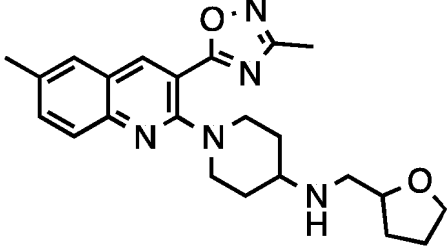
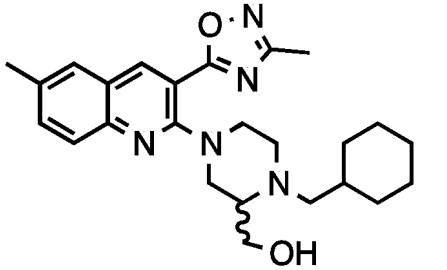
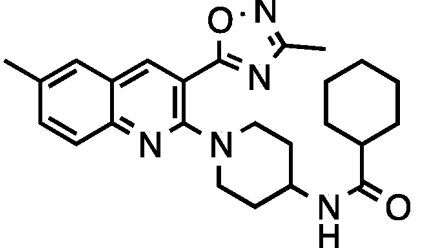
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
245	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	79
246	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	51
247		4
248		11
249	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	9

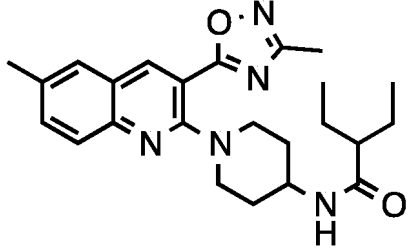
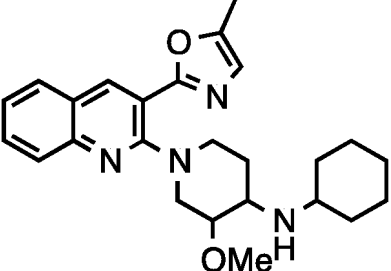
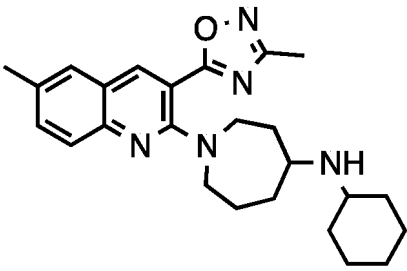
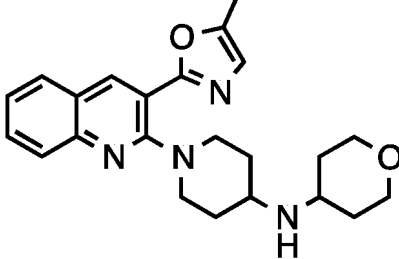
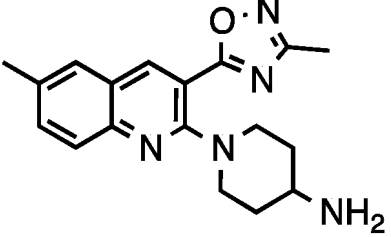
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
250		8
251		11
252	 <p data-bbox="507 1189 678 1238"><b>cis-rac</b></p>	12
253	 <p data-bbox="507 1547 730 1597"><b>trans-rac</b></p>	10
254		8

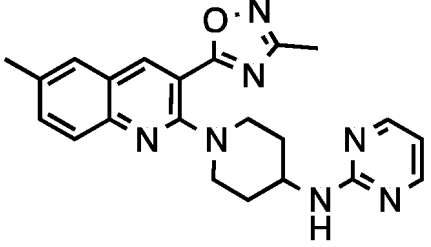
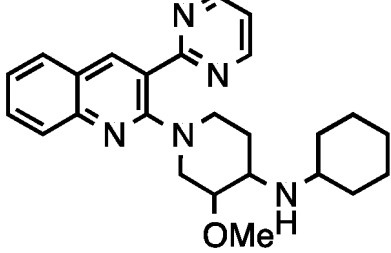
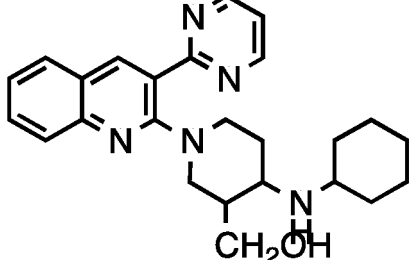
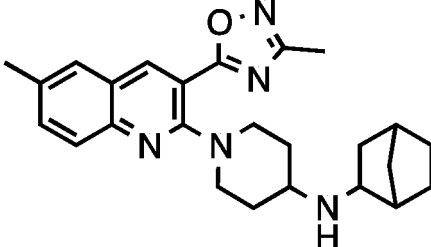
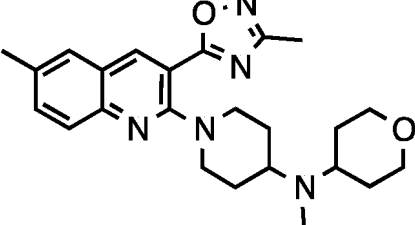
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
255		10
256	 <p data-bbox="550 873 774 929"><b>trans-rac</b></p>	631
257		930
C71		NA
258	 <p data-bbox="526 1803 702 1859"><b>cis-rac</b></p>	7160

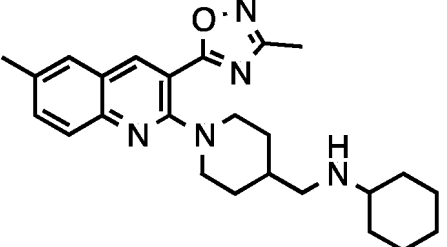
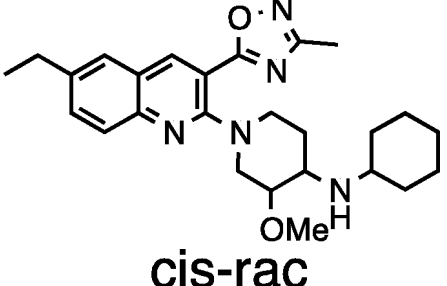
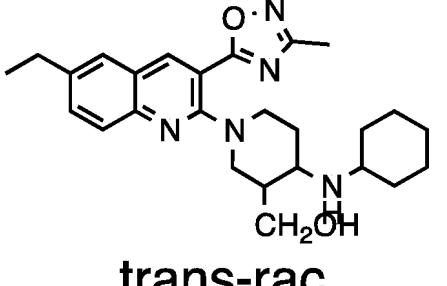
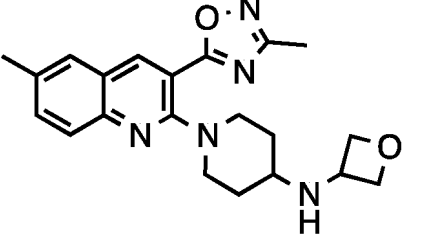
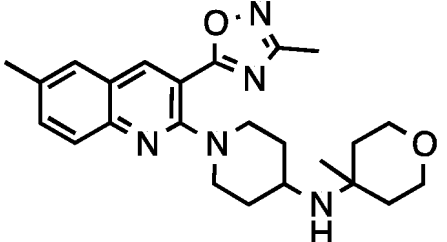


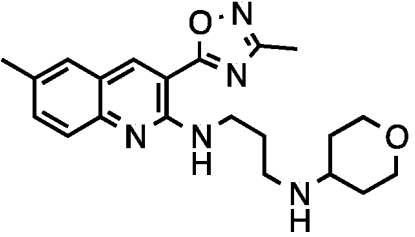
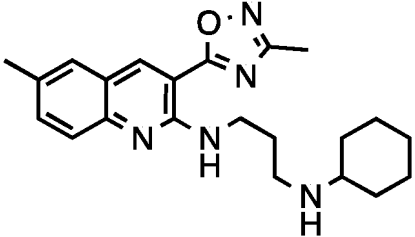
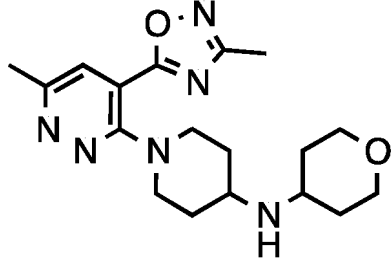
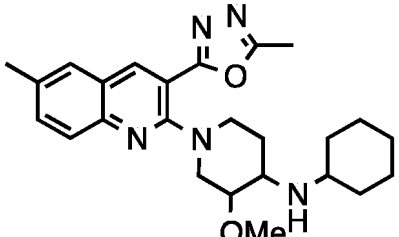
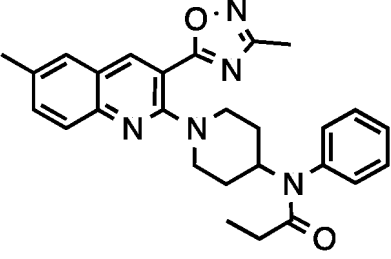
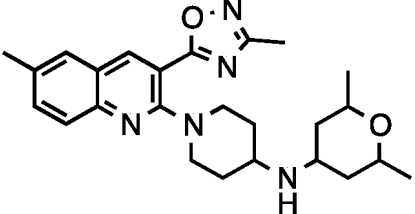
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
259	 <p><b>cis-rac</b></p>	372
C72		NA
260		261
261		1470
C73		NA

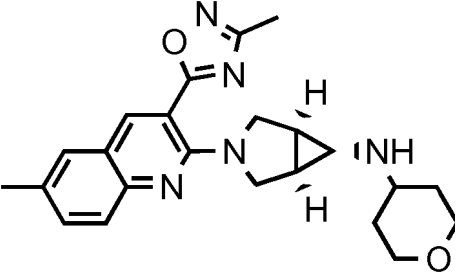
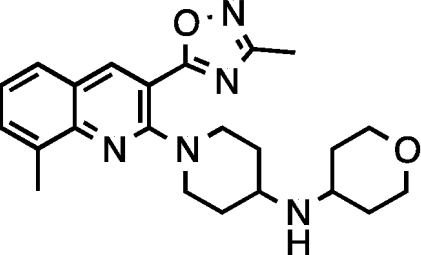
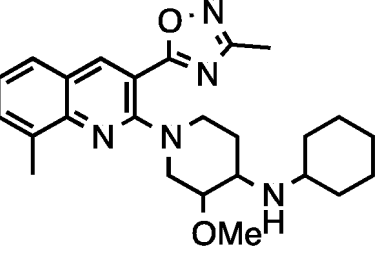
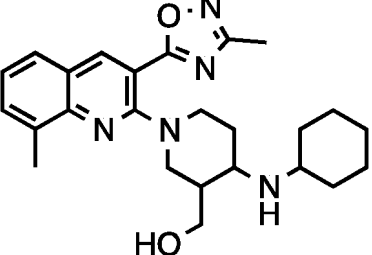
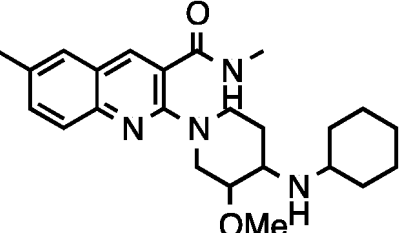
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C74		NA
C75		NA
262		60
C76		NA
C77		NA

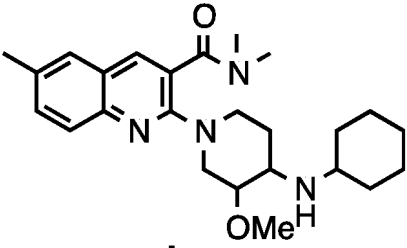
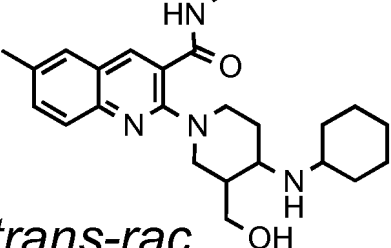
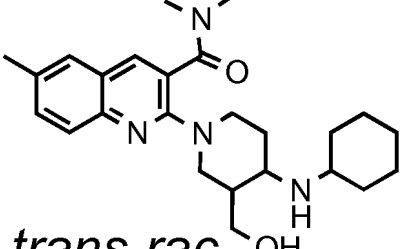
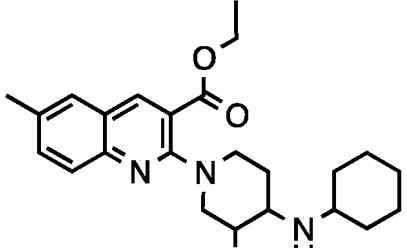
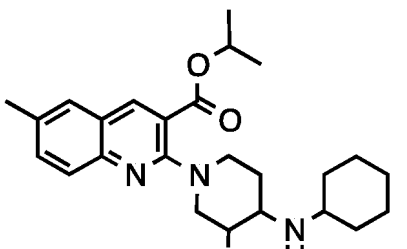
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C78		NA
C79	 <p data-bbox="566 907 742 963"><b>cis-rac</b></p>	NA
C80		NA
C81		NA
C82		NA

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C83		47000
263	 <p data-bbox="574 884 742 929"><b>cis-rac</b></p>	1770
264	 <p data-bbox="550 1265 790 1310"><b>trans-rac</b></p>	56
265		49
267		180

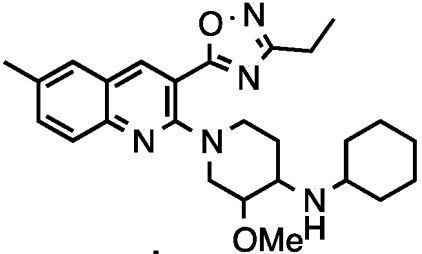
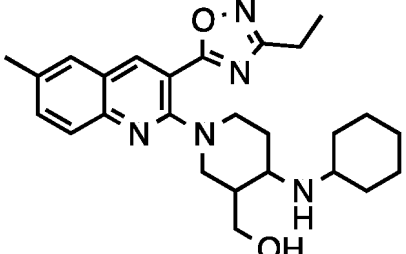
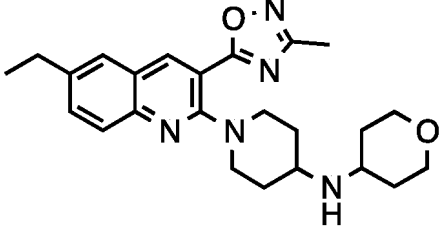
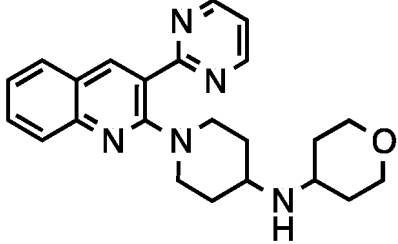
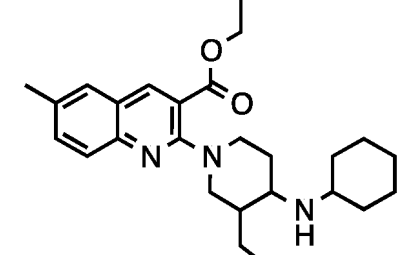
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C84		NA
268	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	37
269	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	30
270		4470
271		419

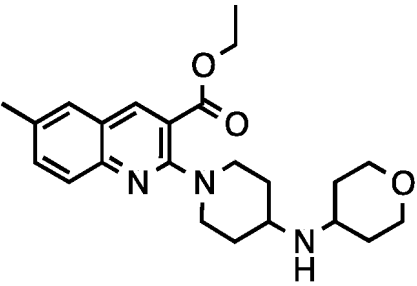
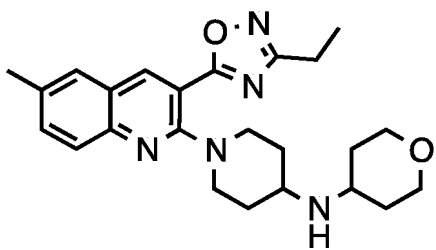
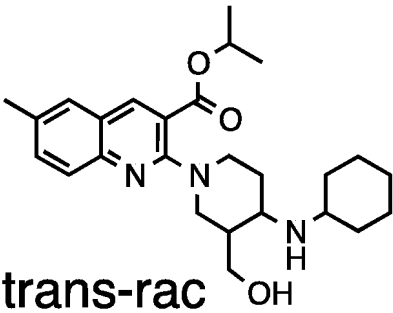
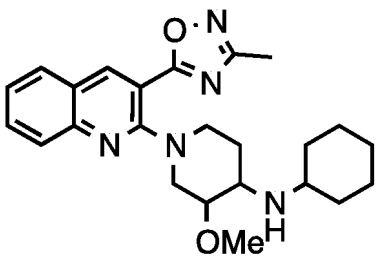
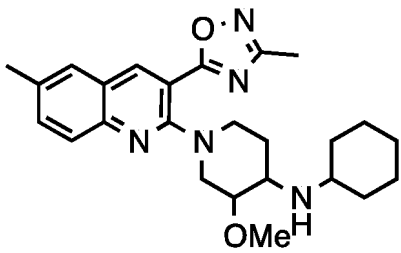
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C85		NA
C86		NA
272		8700
273	 <p data-bbox="587 1451 742 1496"><b>cis-rac</b></p>	387
C87		NA
274		50

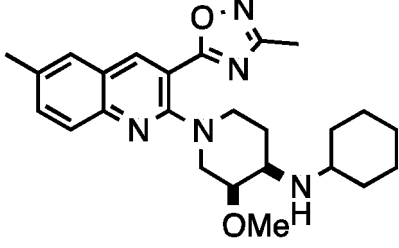
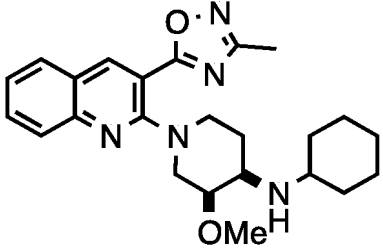
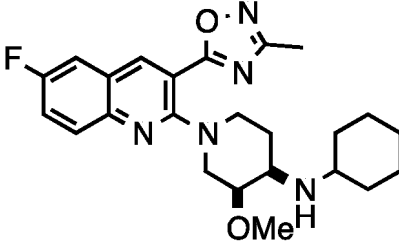
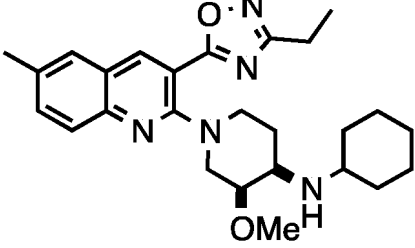
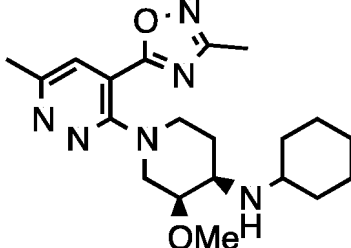
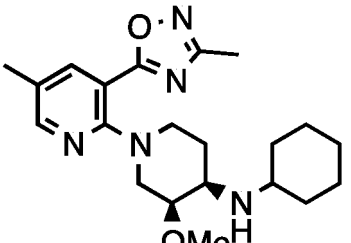
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C88		NA
275		98
276	 <p data-bbox="560 1223 724 1272"><b>cis-rac</b></p>	18
277	 <p data-bbox="531 1576 746 1626"><b>trans-rac</b></p>	9
278	 <p data-bbox="584 1910 748 1960"><b>cis-rac</b></p>	4725

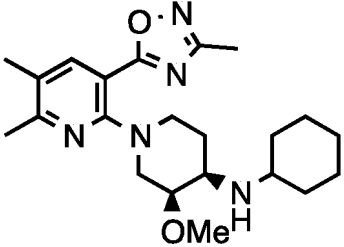
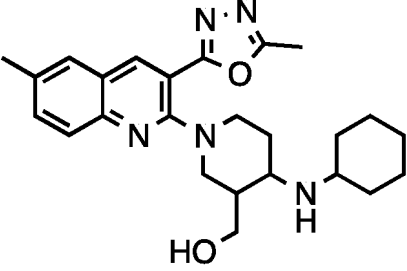
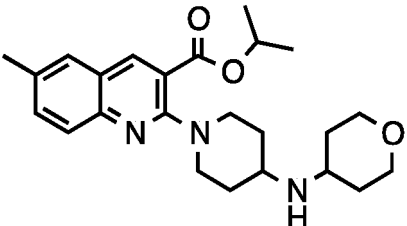
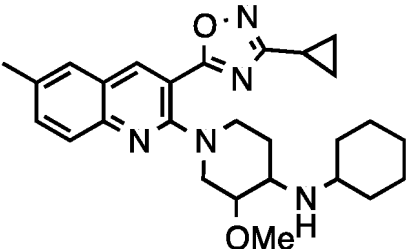
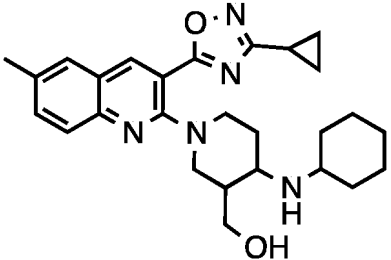
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
279	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	96
C89	 <p style="text-align: center;"><i>trans-rac</i></p>	NA
280	 <p style="text-align: center;"><i>trans-rac</i></p>	99
281	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	30
282	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	38

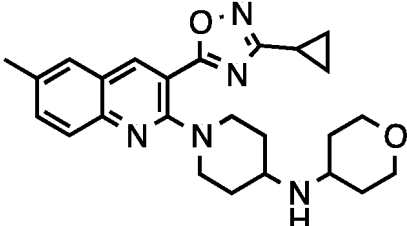
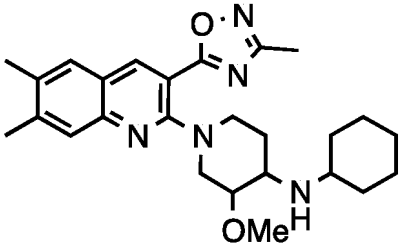
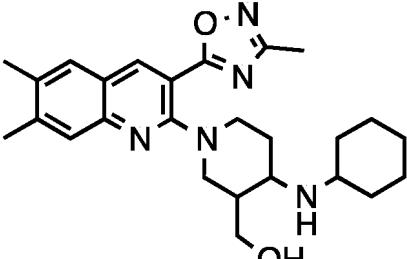
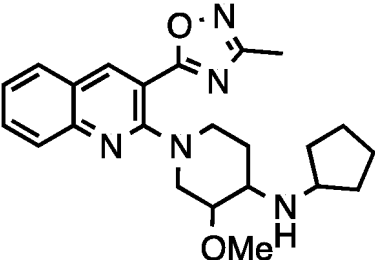
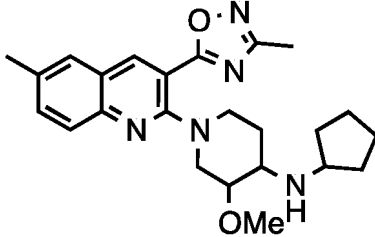


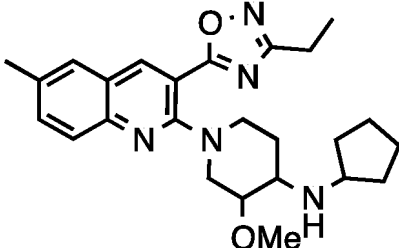
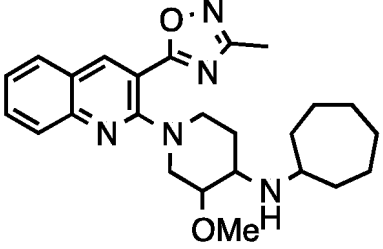
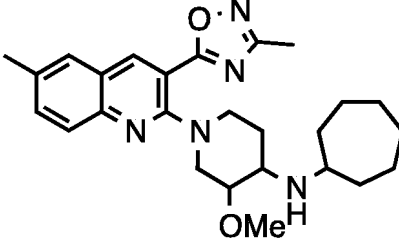
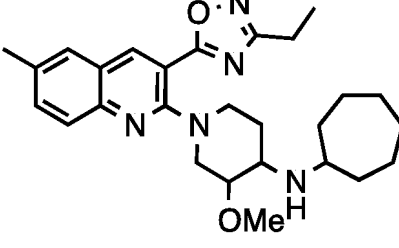
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
283	 <p><b>cis-rac</b></p>	4
284	 <p><b>trans-rac</b></p>	20
285		7
286		298
288	 <p><b>trans-rac</b></p>	15

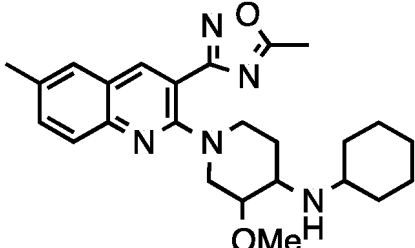
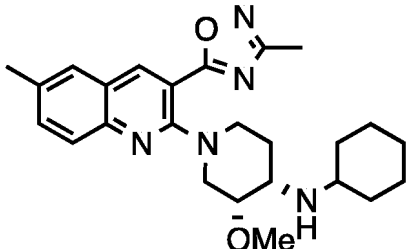
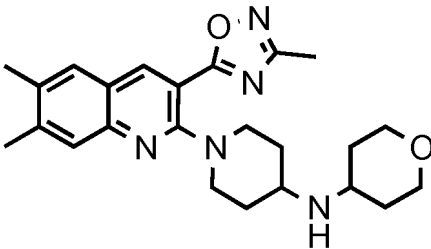
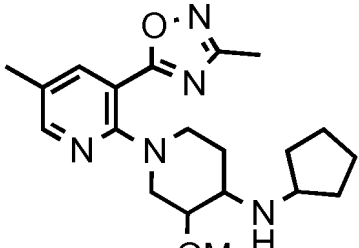
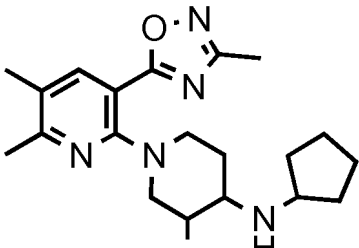
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
289		184
290		47
291	 <p><b>trans-rac</b></p>	18
292	 <p><b>trans-rac</b></p>	33
293	 <p><b>trans-rac</b></p>	20

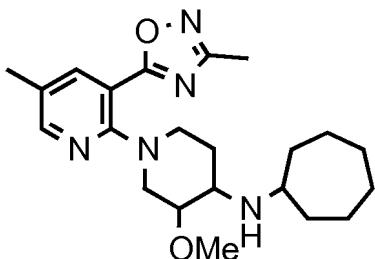
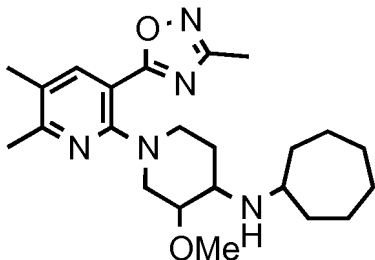
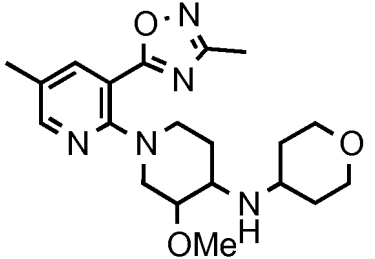
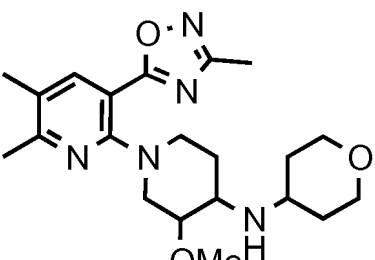
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
294		0,7
295		2
296		10
297		2
298		3
299		25

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
300		16
301	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	38
302		274
303	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	0,5
304	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	3,5

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
305		17
306	 <p data-bbox="542 862 702 918"><b>cis-rac</b></p>	107
307	 <p data-bbox="542 1220 766 1276"><b>trans-rac</b></p>	41
308	 <p data-bbox="510 1590 686 1646"><b>cis-rac</b></p>	2,5
309	 <p data-bbox="542 1937 702 1993"><b>cis-rac</b></p>	0,5

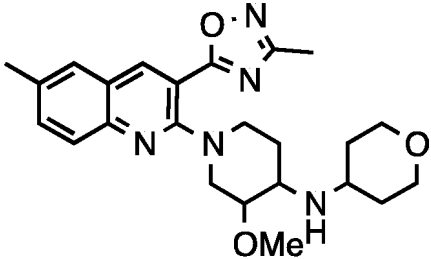
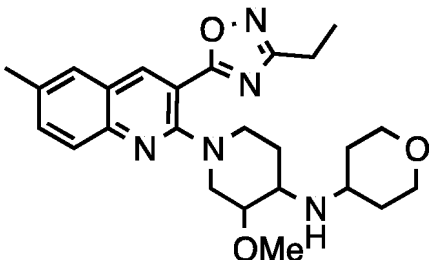
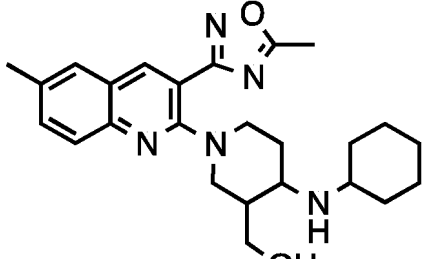
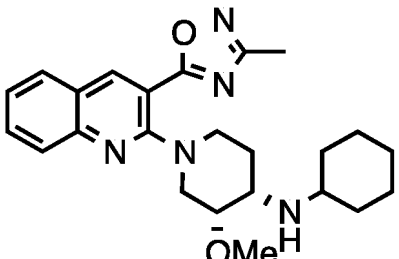
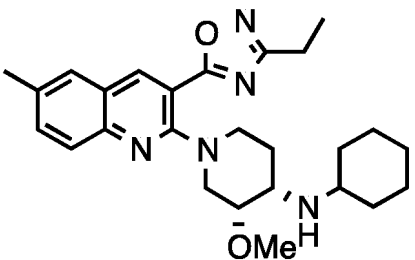
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
310	 <p><b>cis-rac</b></p>	4
311	 <p><b>cis-rac</b></p>	1
312	 <p><b>cis-rac</b></p>	0,7
313	 <p><b>cis-rac</b></p>	1,5

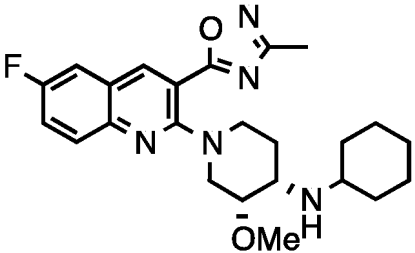
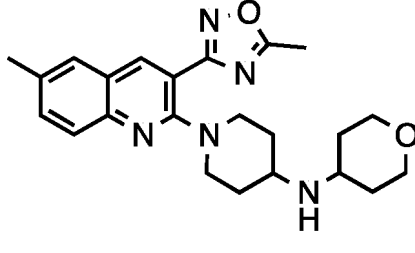
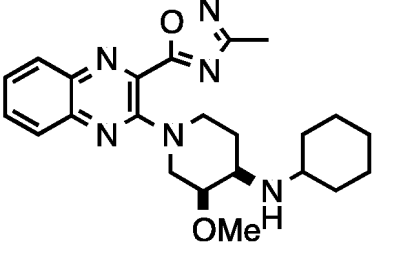
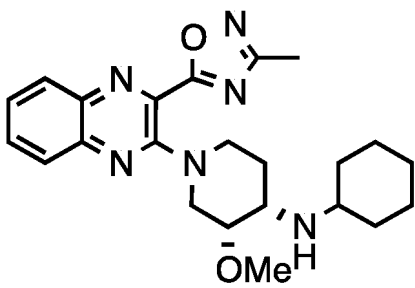
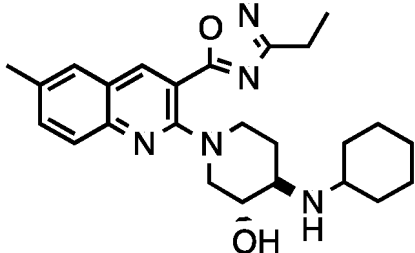
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
314	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	2
315		4
C90		NA
316	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	23
317	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	27

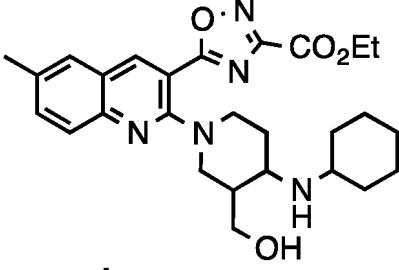
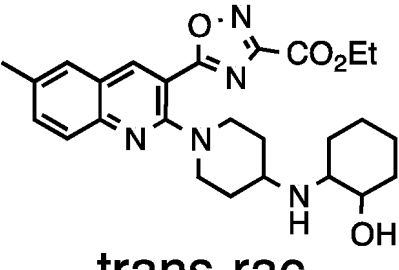
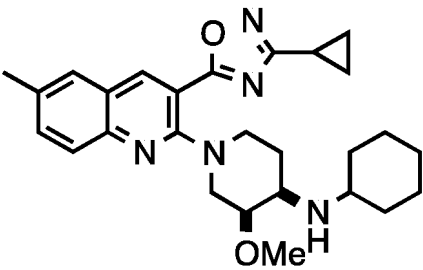
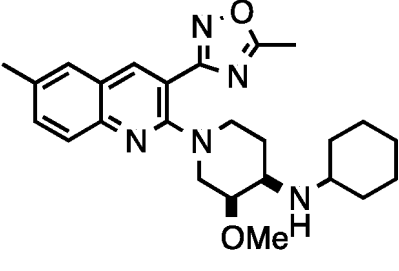
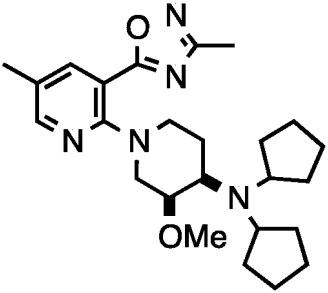
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
318	 <p><i>cis-rac</i></p>	19
319	 <p><i>cis-rac</i></p>	21
320	 <p><i>cis-rac</i></p>	170
321	 <p><i>cis-rac</i></p>	105

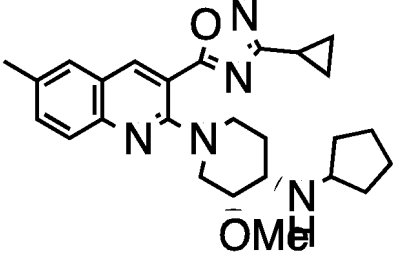
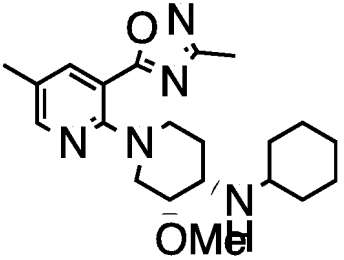
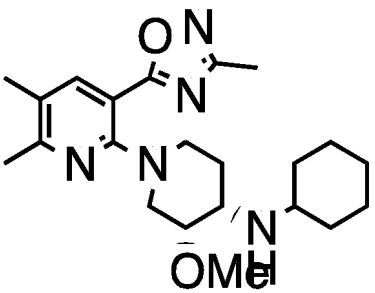
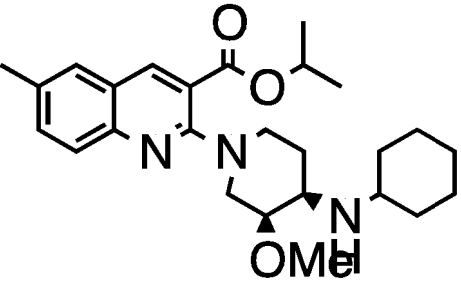
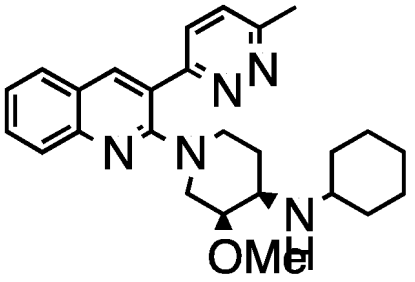


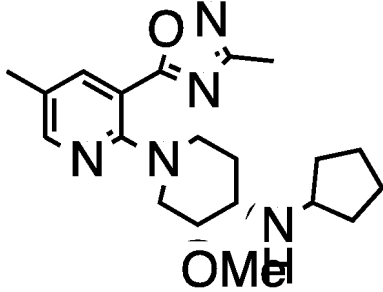
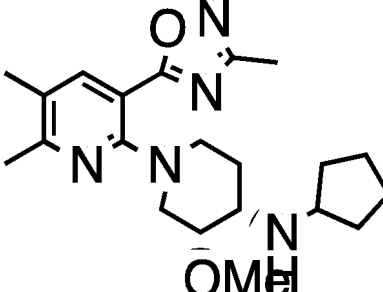
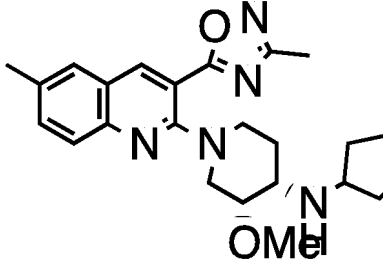
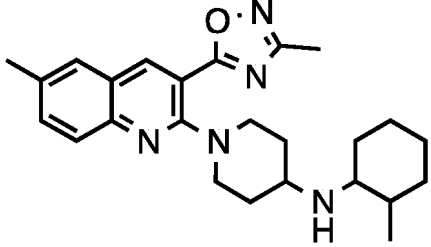
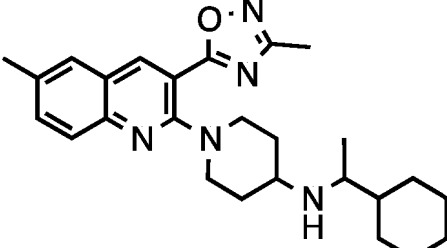
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
322	<p><i>cis-rac</i></p>	16
323	<p><i>cis-rac</i></p>	1340
324	<p><i>cis-rac</i></p>	1,3
325	<p><i>cis-rac</i></p>	8

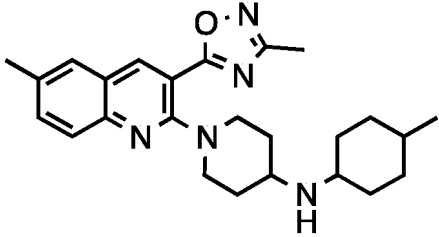
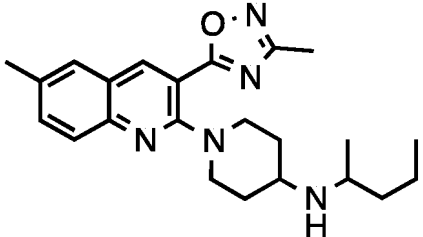
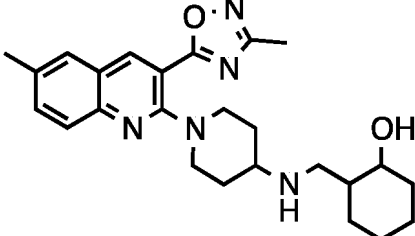
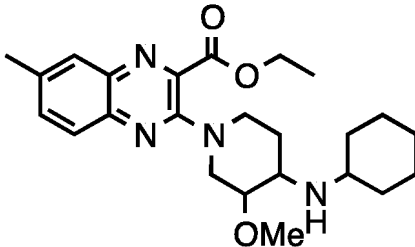
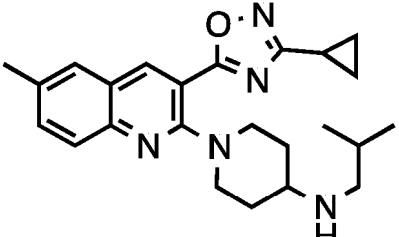
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
326	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	1,9
327	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	5,6
328	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	0,72
329		12,2
330		4,9

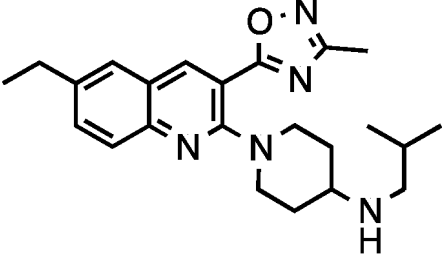
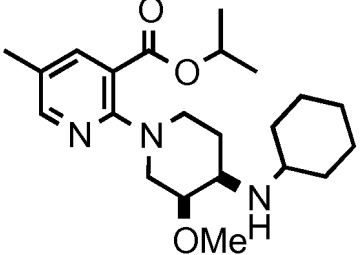
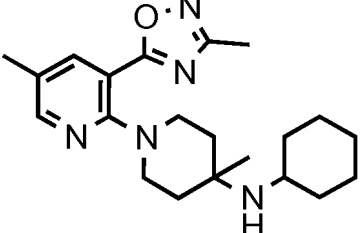
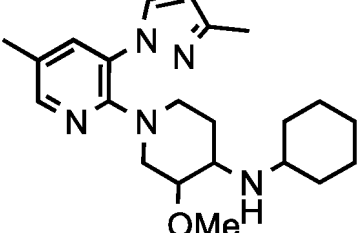
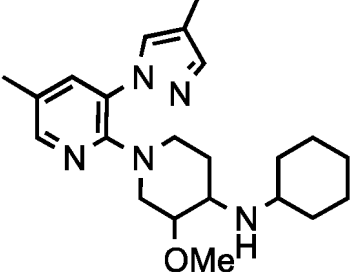
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
331		27
332		19
333		6,6
334		161
335		113

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
C91	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	17700
336	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	4360
337		0,73
338		0,99
339		29

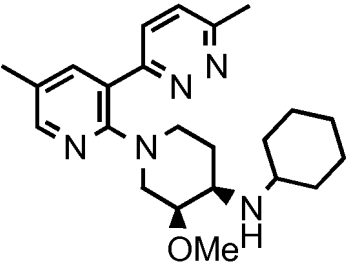
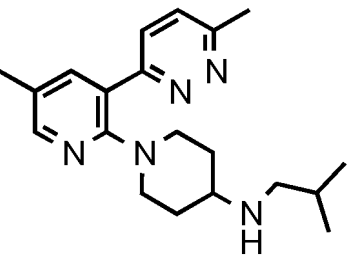
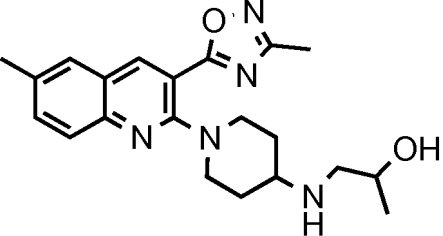
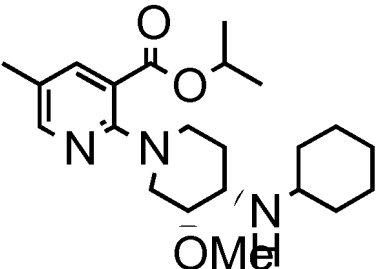
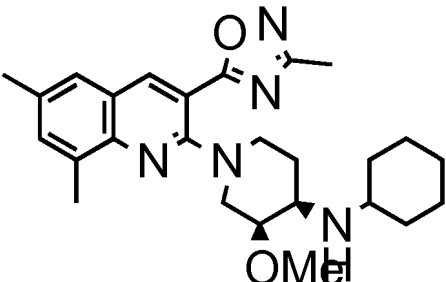
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
340		6
341		76
342		48
343		10,6
344		16,8

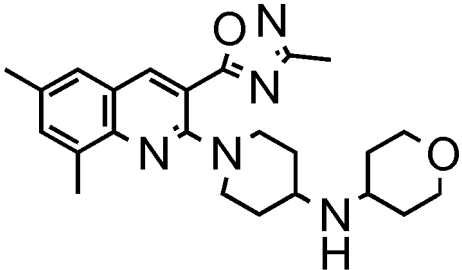
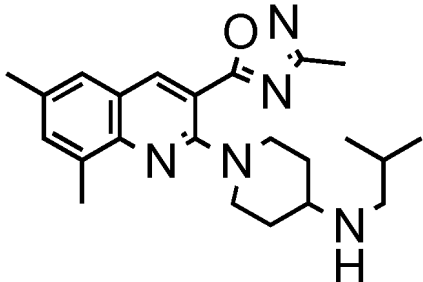
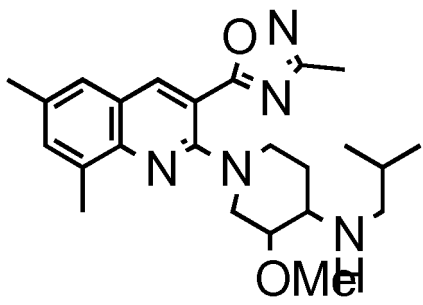
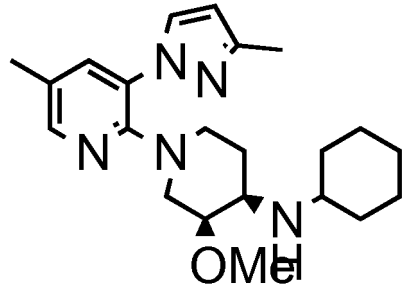
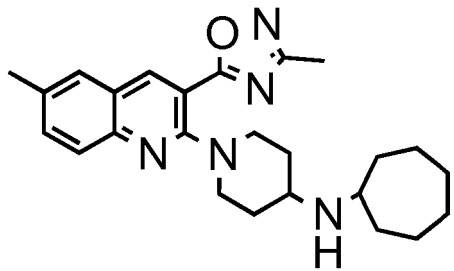
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
345		104
346		137
347		32
348		1,3
349		21

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
350		0,97
351		3
352		3,1
353	 <p data-bbox="566 1456 734 1512" style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	23
354		4,2

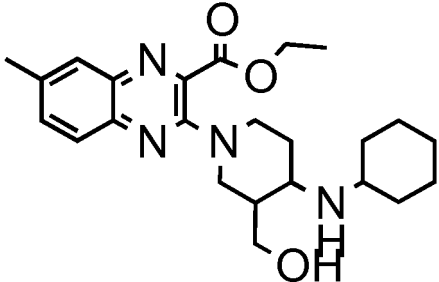
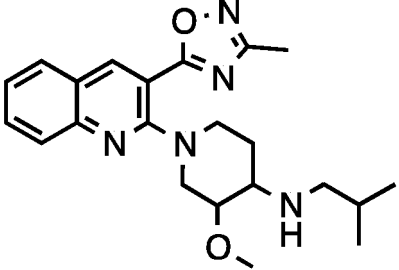
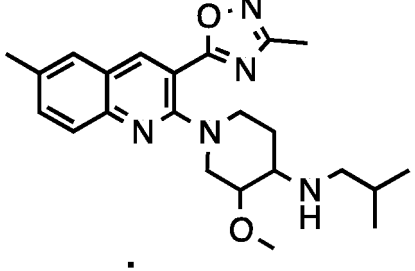
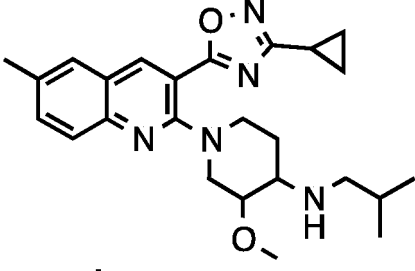
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
355		1,2
356		12,5
357		22,3
358	 <p data-bbox="534 1534 710 1585"><b>cis-rac</b></p>	9
C92	 <p data-bbox="566 1960 742 2011"><b>cis-rac</b></p>	58000

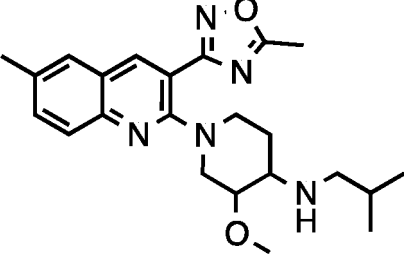
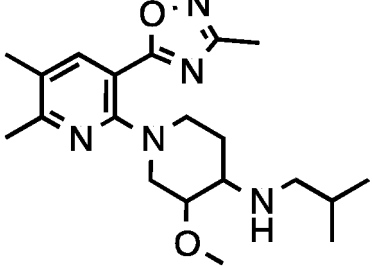
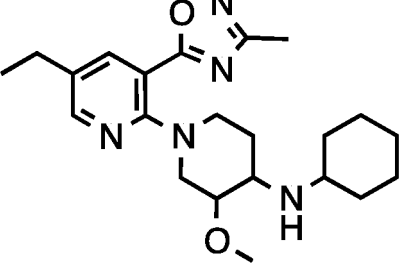
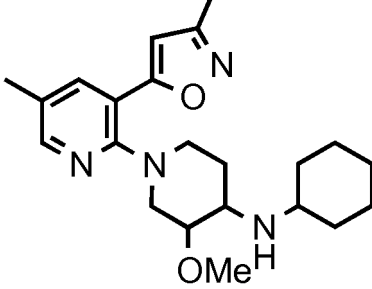


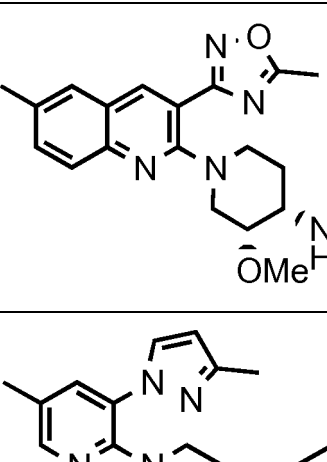
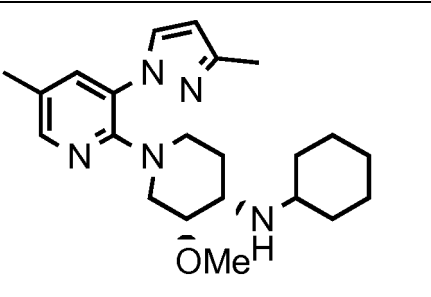
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
359		160
C93		10181
360		8
361		1440
362		3

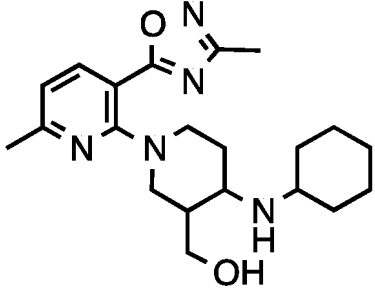
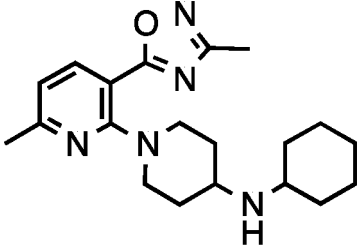
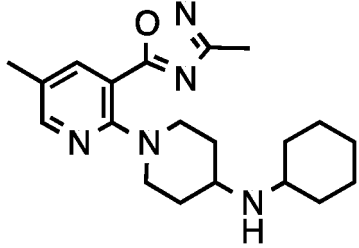
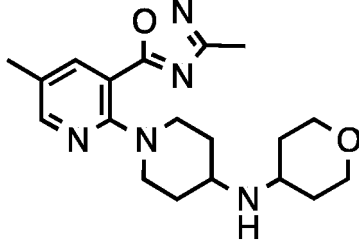
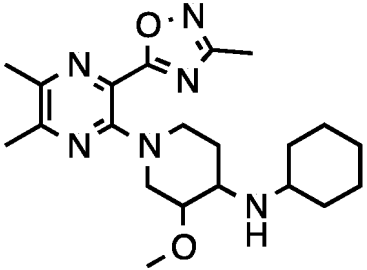
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
363		10
364		18
365		8
366		19
367		2

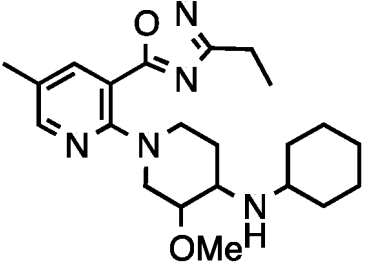
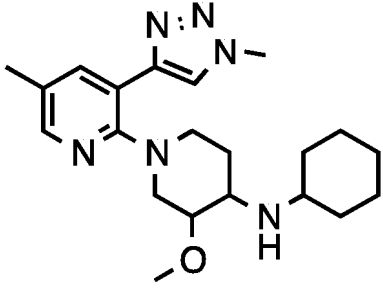
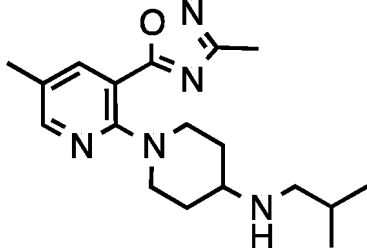
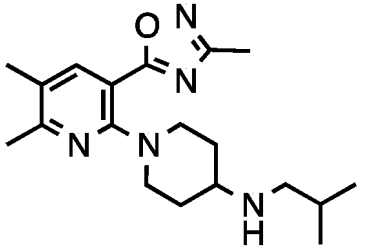
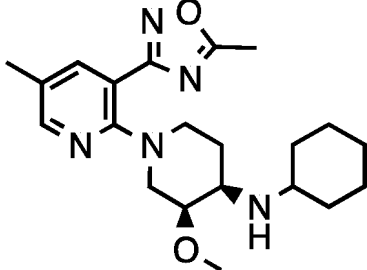
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
368	<p>trans-rac</p>	7
369		2
370		37
371	<p>cis-rac</p>	1
372		15

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
373	 <p>trans-rac</p>	63
374	 <p>cis-rac</p>	45
375	 <p>cis-rac</p>	12
376	 <p>cis-rac</p>	14

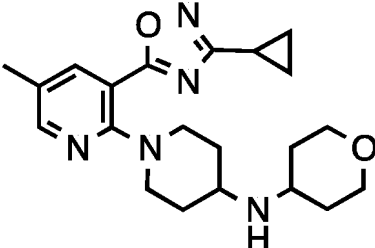
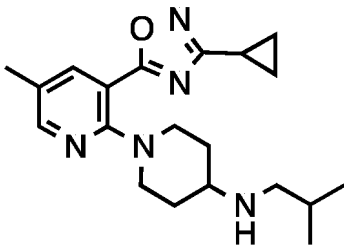
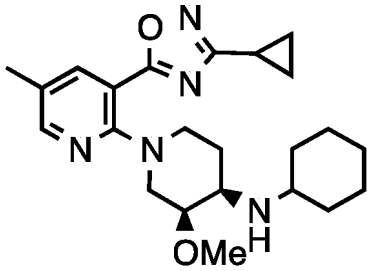
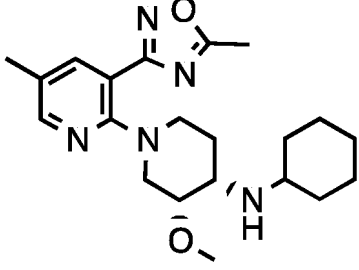
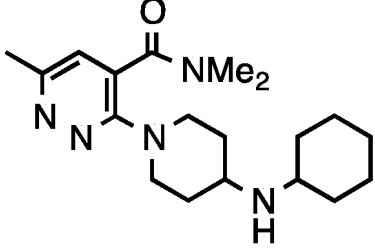
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
377	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	69
378	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	256
379	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	525
380	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	128

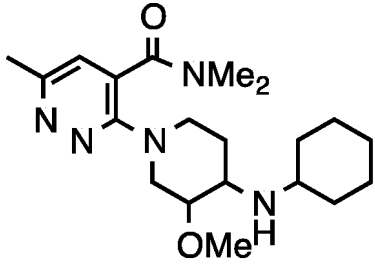
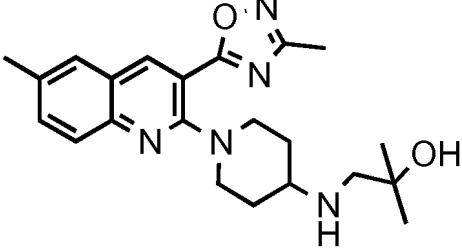
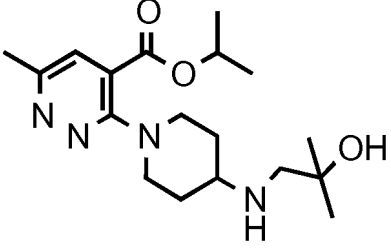
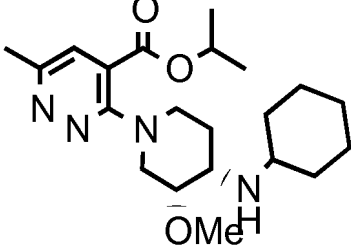
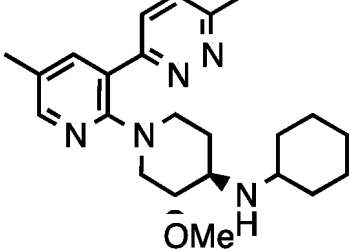
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
381		860
382		83
383		1161
384	<p data-bbox="544 1541 715 1585"><b>cis-rac</b></p>	16700
385		1

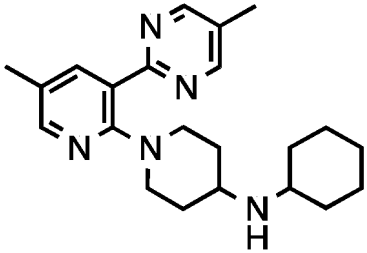
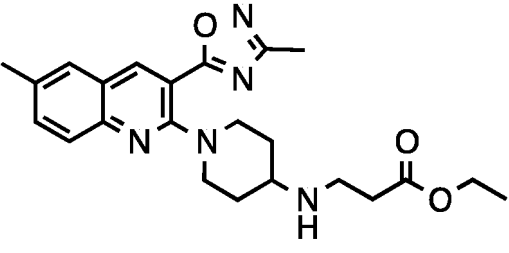
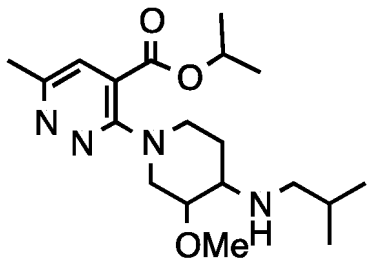
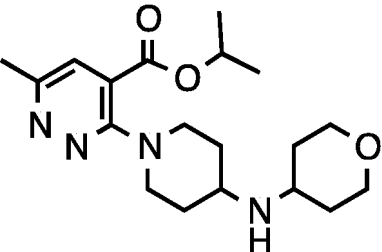
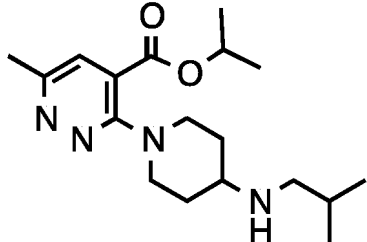
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
386	 <p style="text-align: center;"><b>trans-rac</b></p>	31
387		89
388		20
389		153
390	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	1920

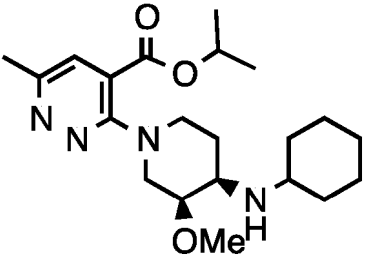
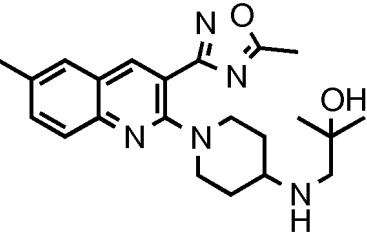
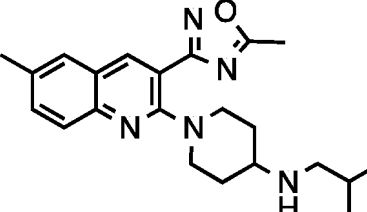
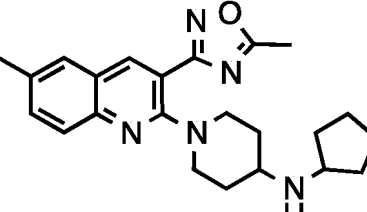
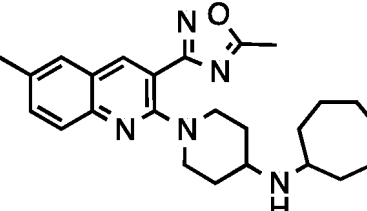
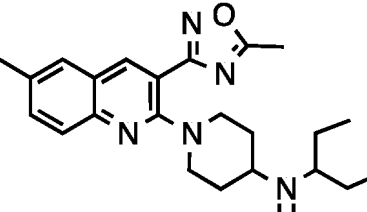
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
391	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	105
392	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	2960
393		346
394		161
395		49

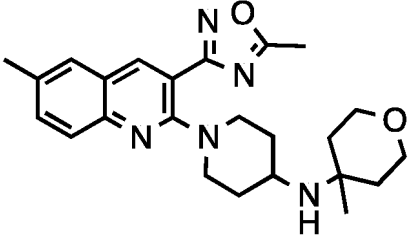
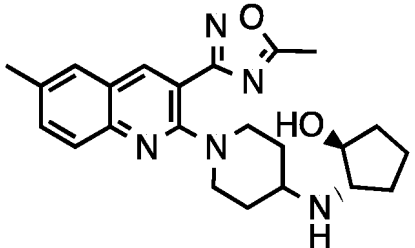
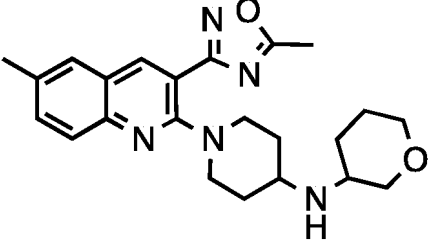
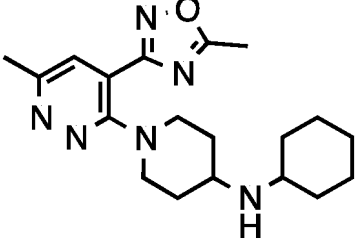
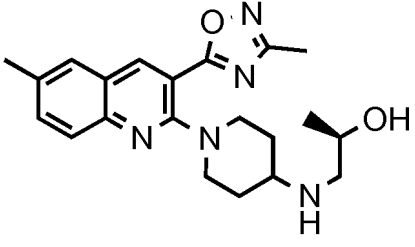


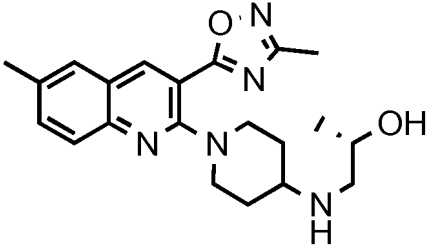
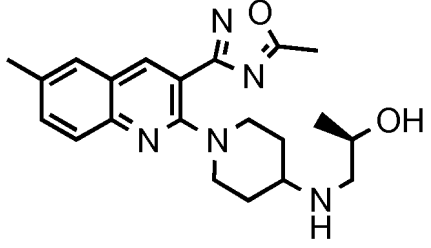
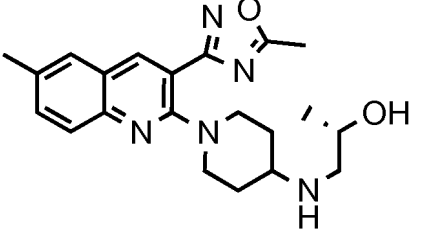
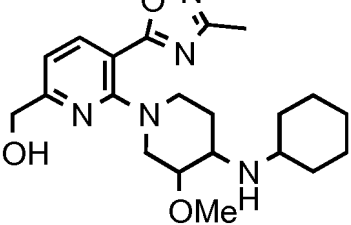
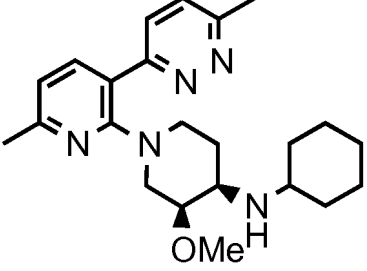
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
396		2263
397		1280
398		18
399		953
400		279

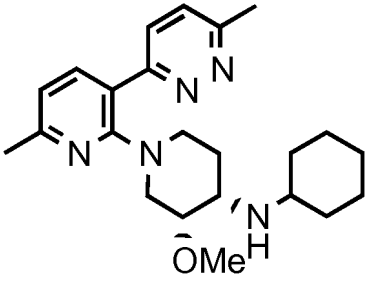
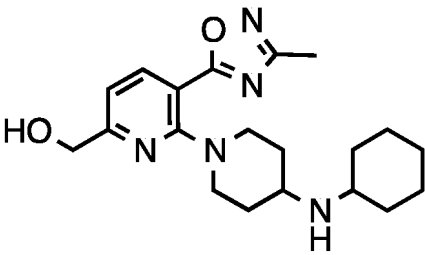
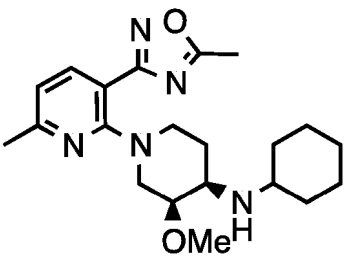
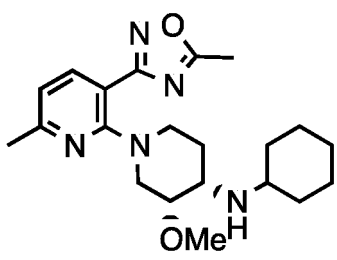
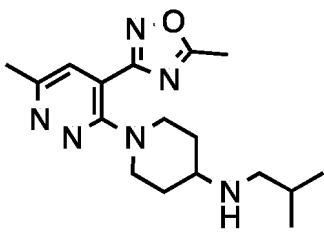
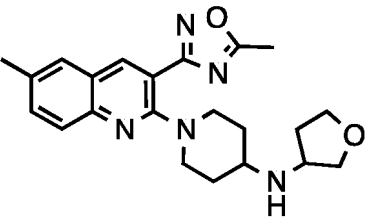
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
401	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	67
402		16
403		322
404		63
405		21400

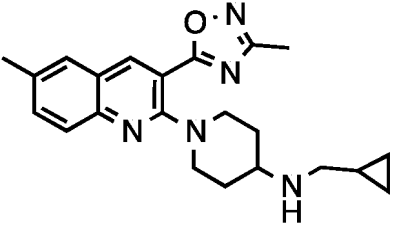
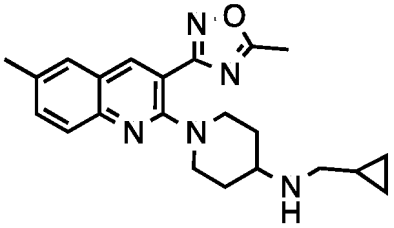
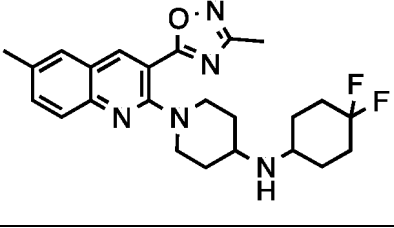
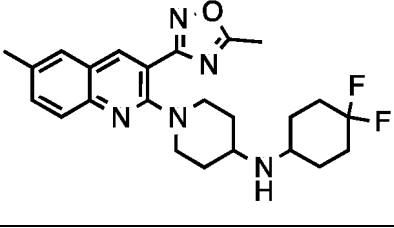
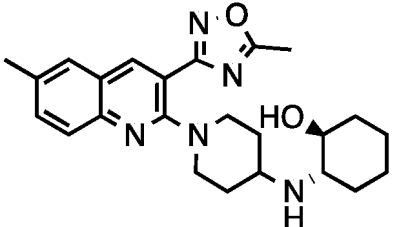
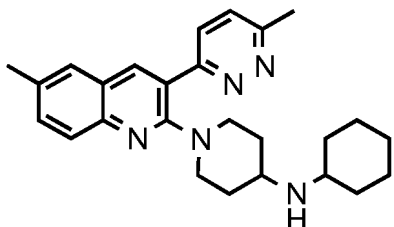
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
406		7680
407		341
408	 <p data-bbox="502 1187 678 1243"><b>cis-rac</b></p>	57
409		129
410		78

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
411		10
412		476
413		22
414		9
415		3
416		4

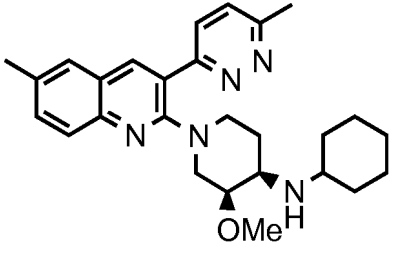
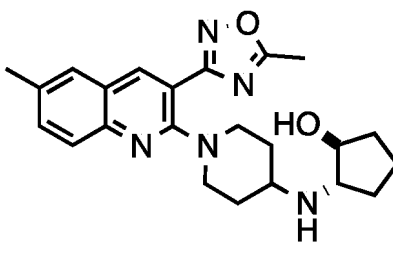
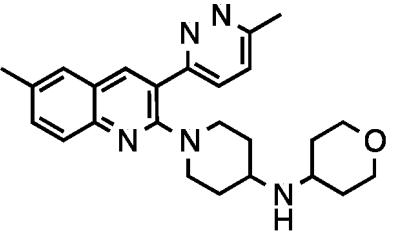
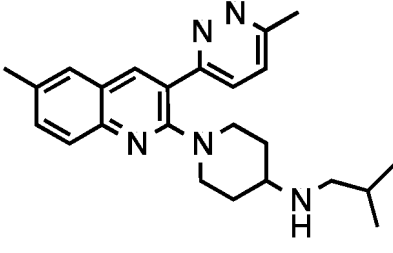
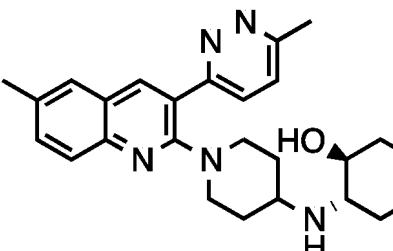
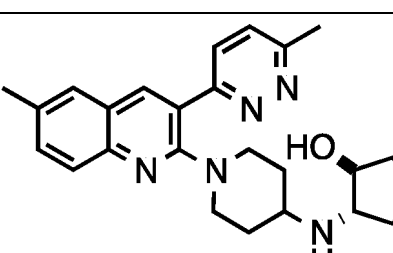
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
417		105
418		50
419	 <p style="text-align: center;"><b>rac</b></p>	2
420		3
421		48

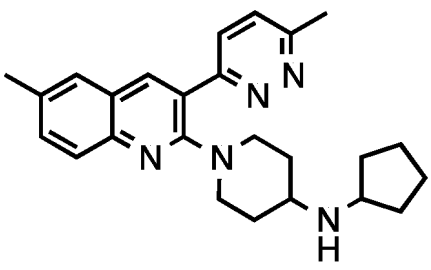
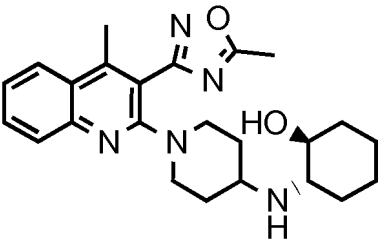
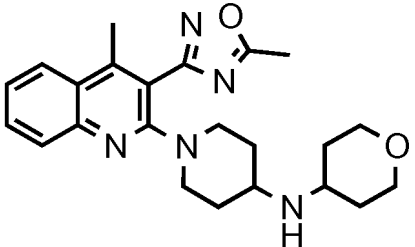
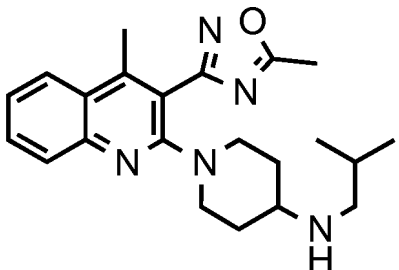
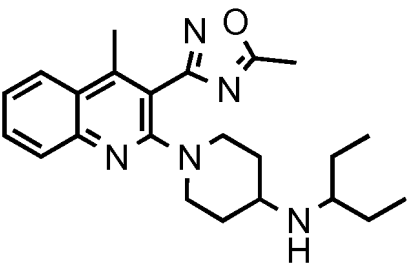
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
422		106
423		191
424		422
425	 <i>cis-rac</i>	60
426		1970

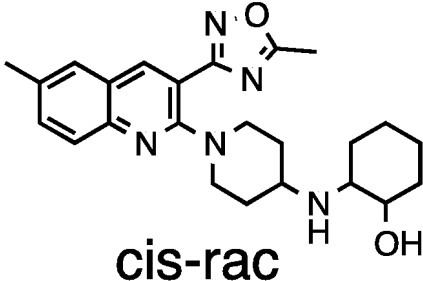
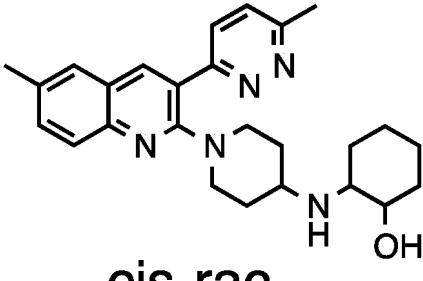
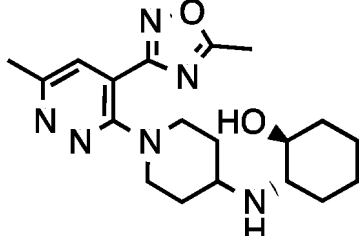
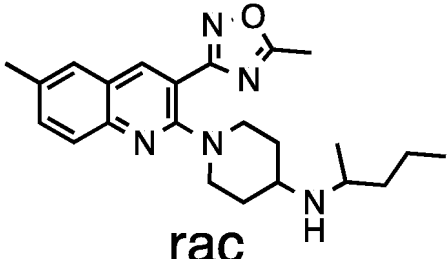
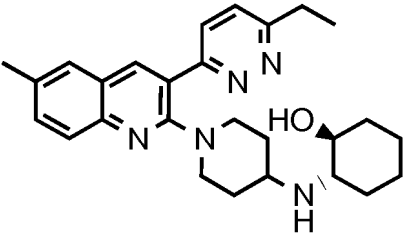
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
427		4600
428		101
429		214
430		1000
431		22
432	 <p data-bbox="603 1989 678 2029"><b>rac</b></p>	22

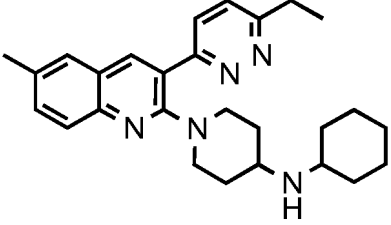
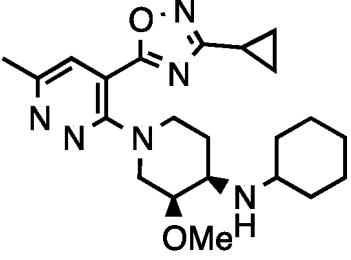
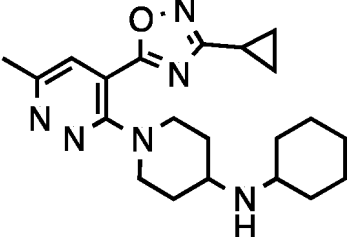
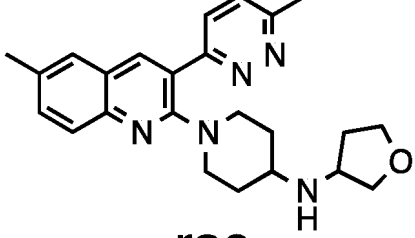
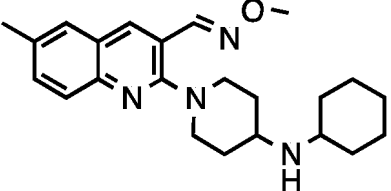
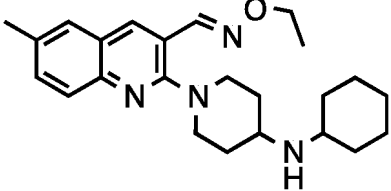
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
433		7
434		43
435		6
436		26
437		17
438		75

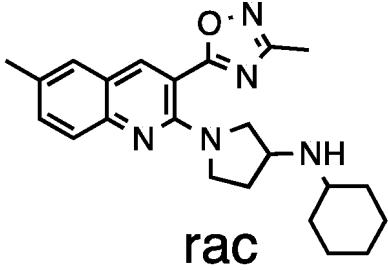
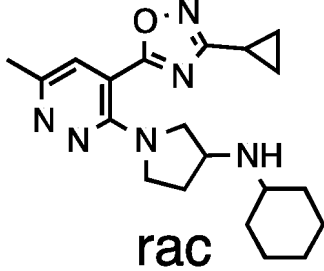
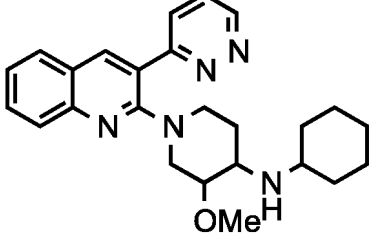
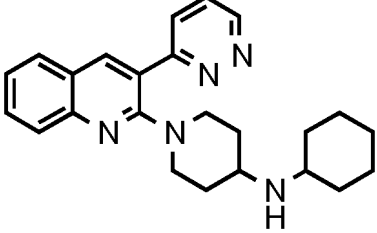
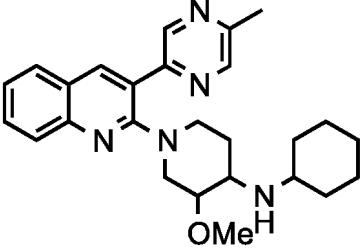


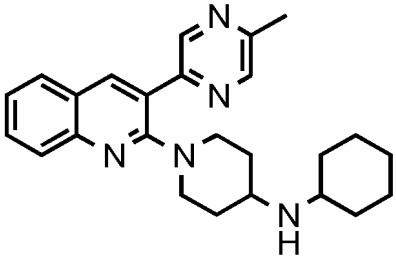
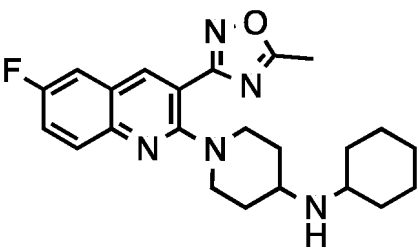
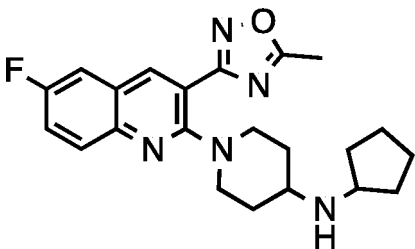
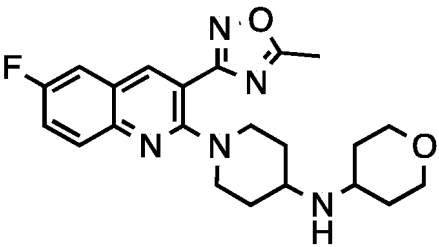
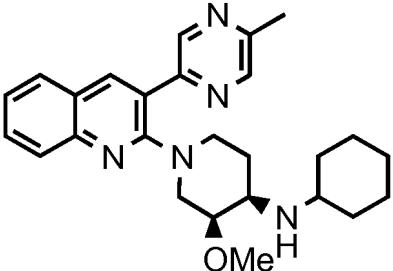
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
439		231
440		70
441		392
442		324
443		33
444		634

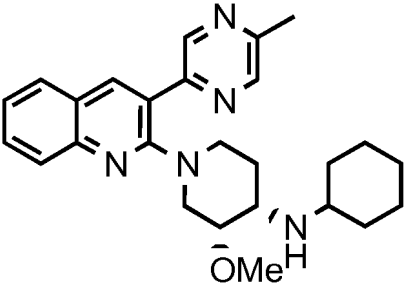
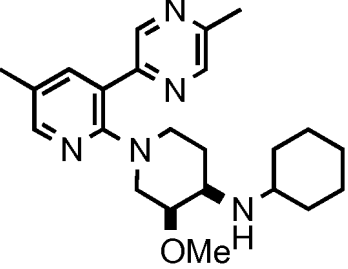
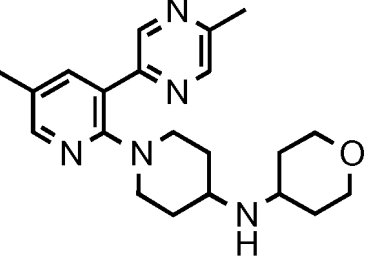
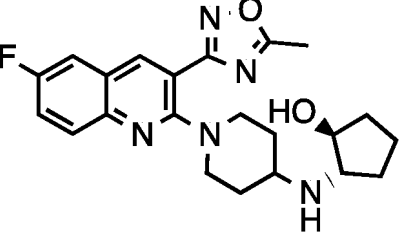
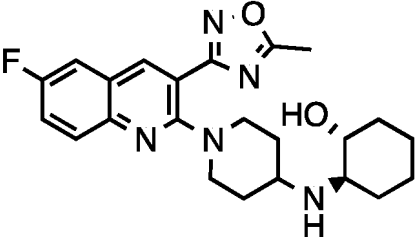
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
445		55
446		72
447		1150
448		226
449		129

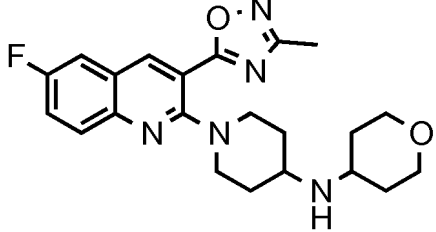
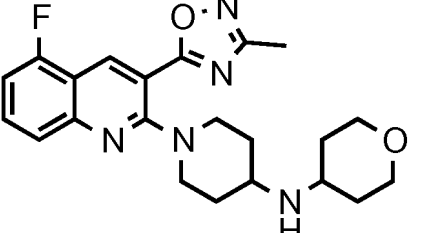
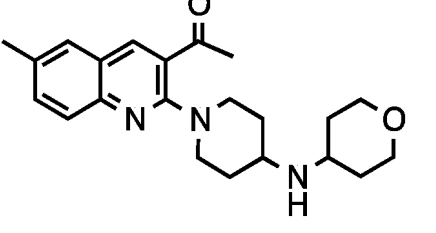
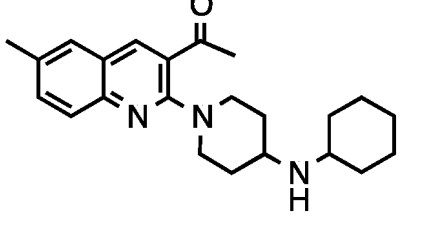
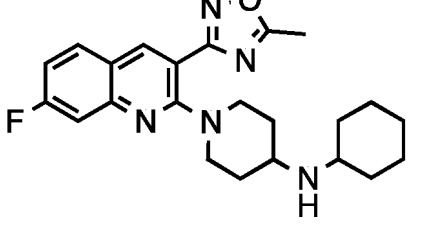
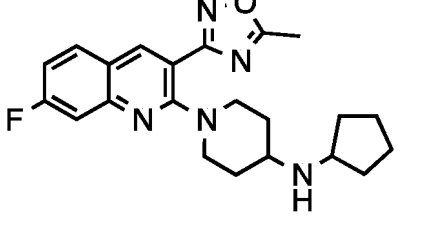
Comp. N.º	Estructura	C <sub>150</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
450	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	11
451	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	94
452		47
453	 <p style="text-align: center;"><b>rac</b></p>	85
454		783

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
455		1640
456		6
457		24
458	 <p style="text-align: center;"><b>rac</b></p>	440
459		15
460		141

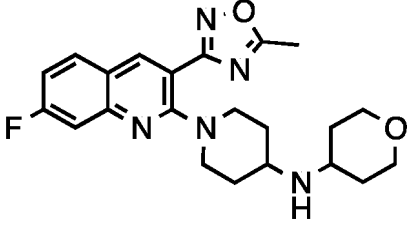
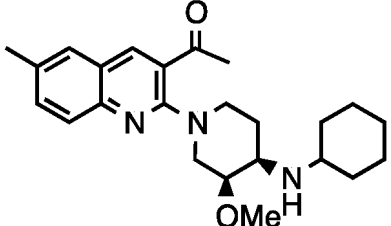
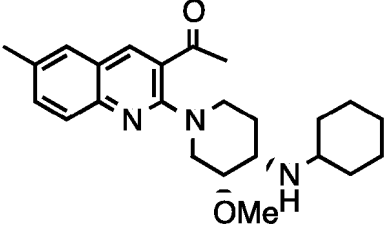
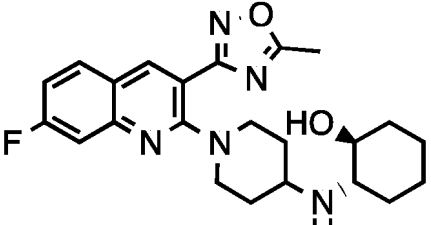
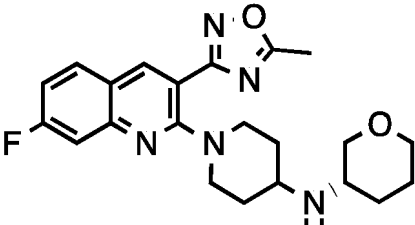
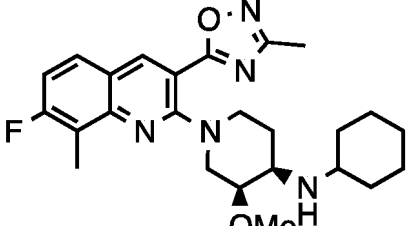
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
461	 <p style="text-align: center;"><b>rac</b></p>	52
462	 <p style="text-align: center;"><b>rac</b></p>	320
463	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	54
464		87
465	 <p style="text-align: center;"><b>cis-rac</b></p>	18

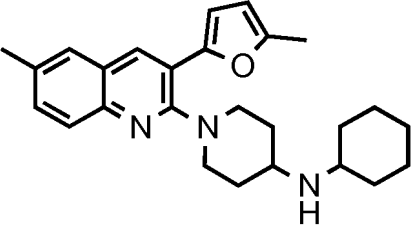
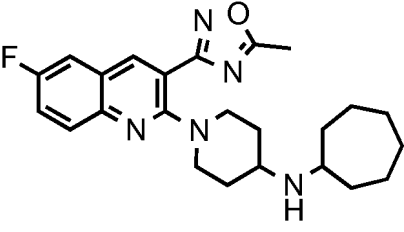
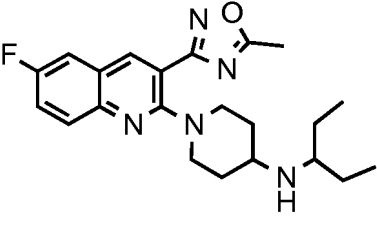
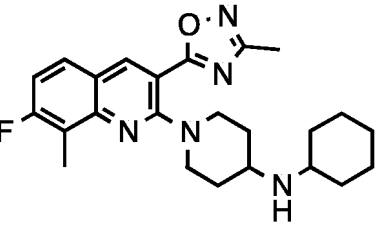
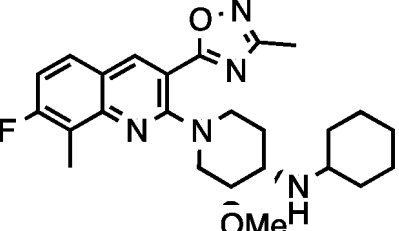
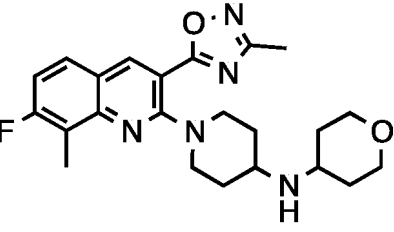
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
466		24
467		431
468		175
469		440
470		40

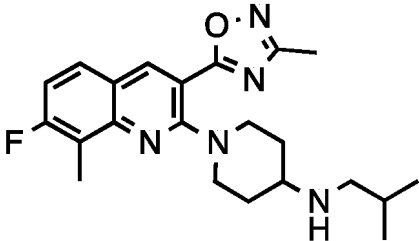
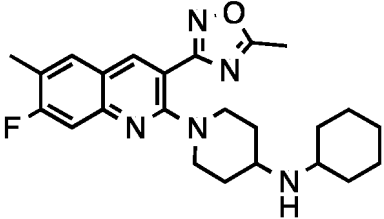
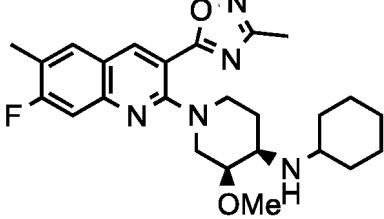
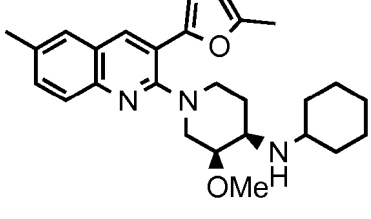
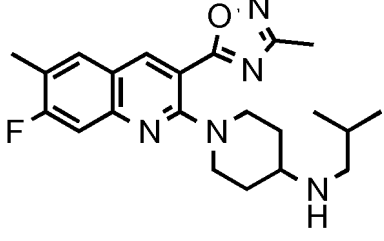
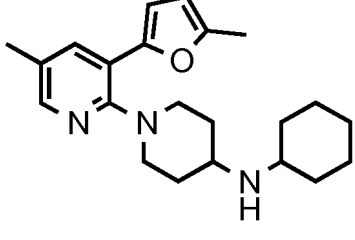
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
471		170
472		105
473		3210
474		1900
475		101

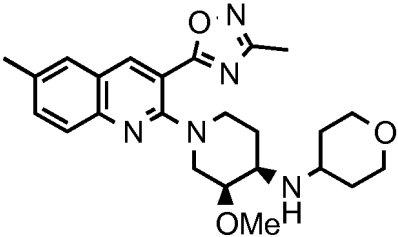
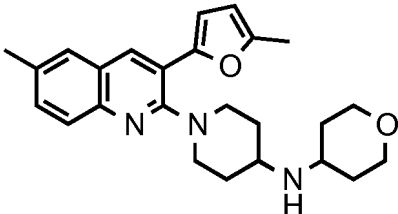
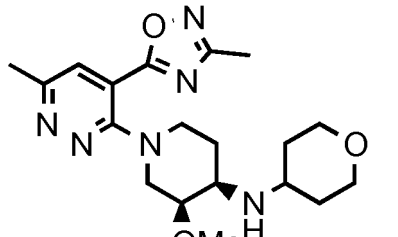
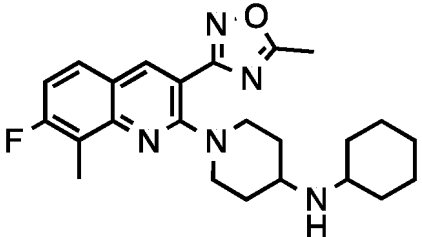
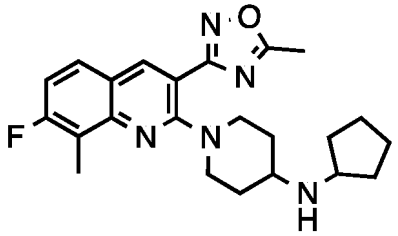
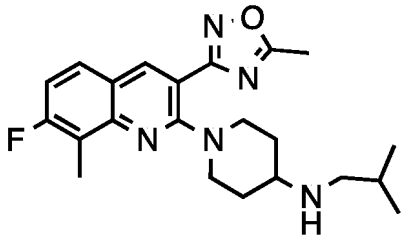
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
476		430
477		42
478		900
479		211
480		8
481		10

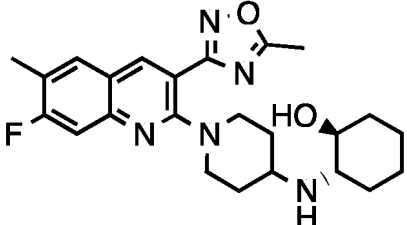
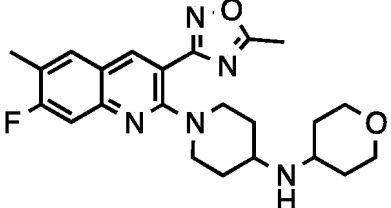
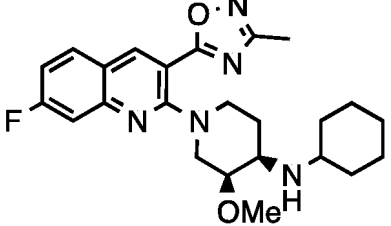
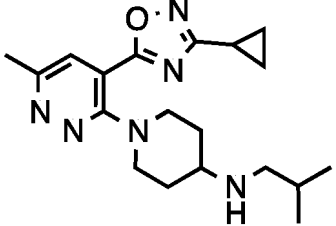
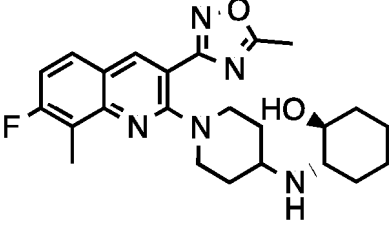
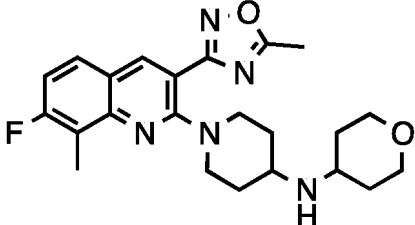


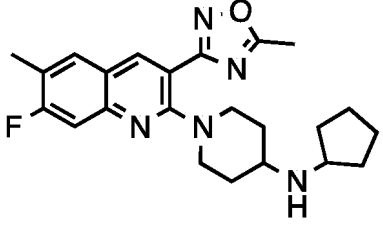
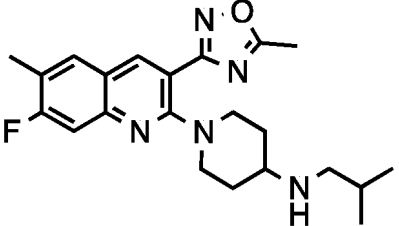
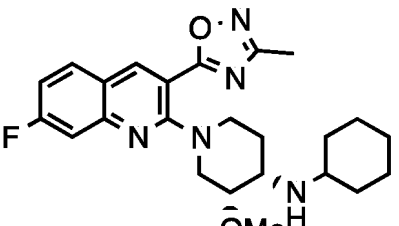
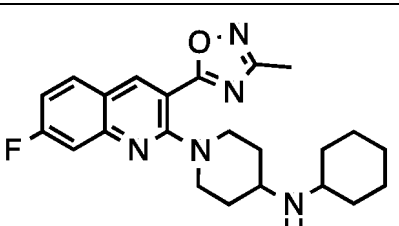
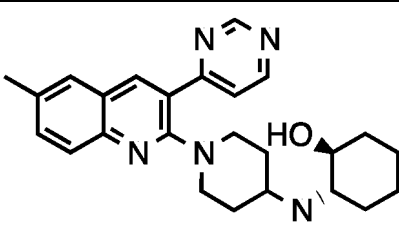
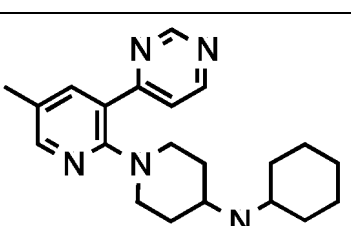
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
482		75
483		315
484		347
485		673
486		1070
487		15

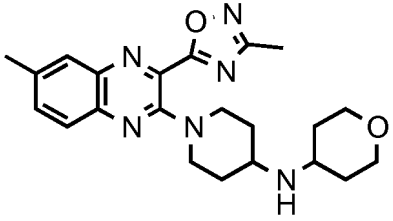
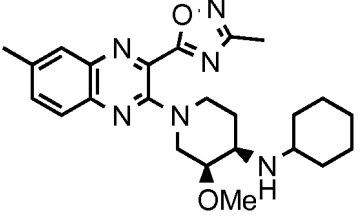
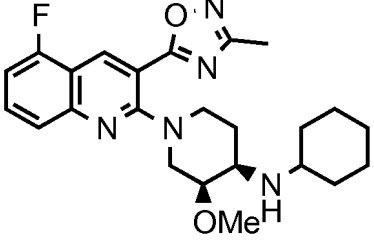
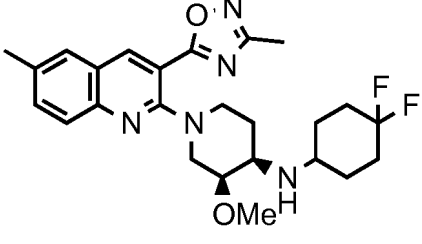
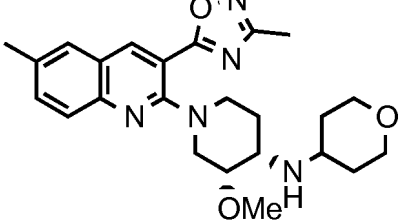
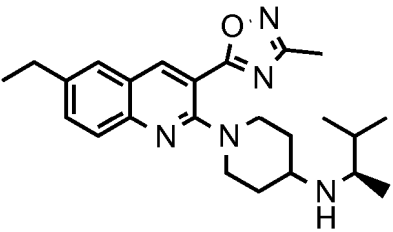
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
488		19
489		616
490		248
491		33
492		74
493		132

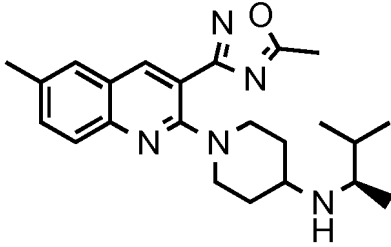
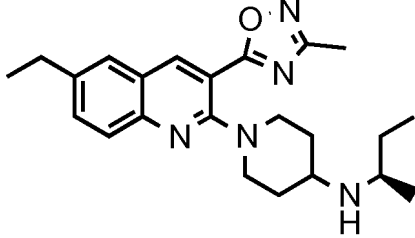
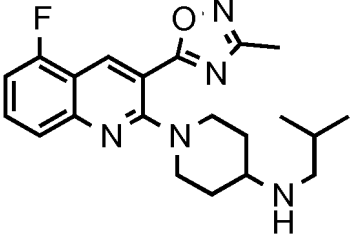
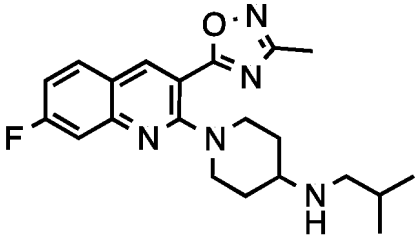
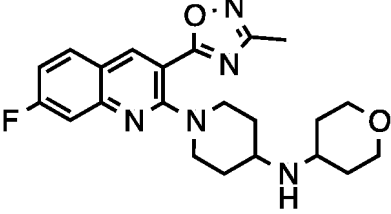
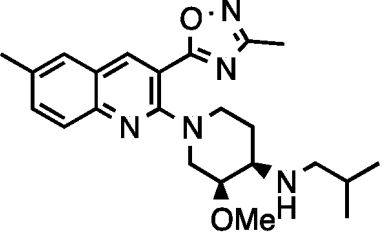
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
494		64
495		13
496		54
497		48
498		33
499		116

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
500		423
501		331
502		3109
503		74
504		45
505		126

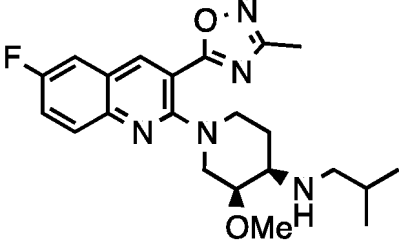
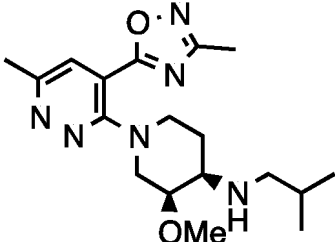
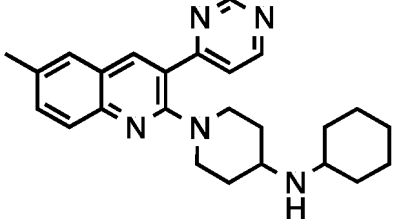
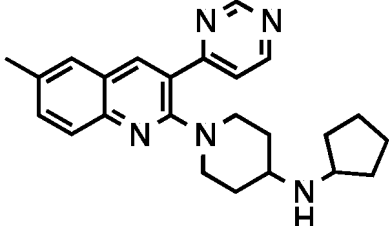
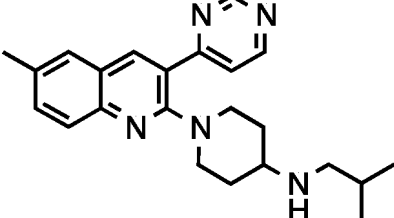
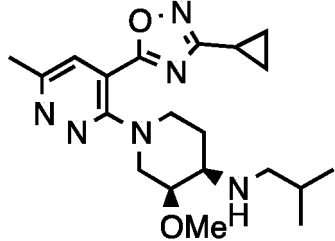
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
506		48
507		43
508		5
509		30
510		115
511		227

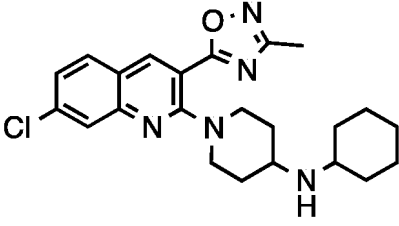
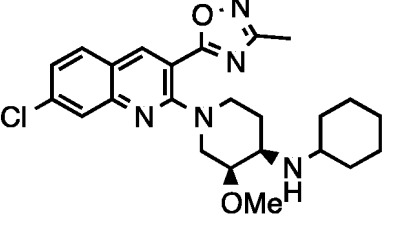
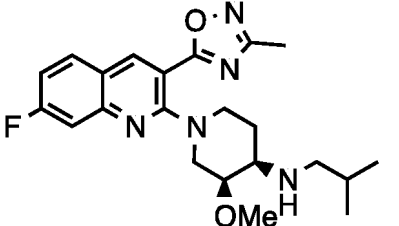
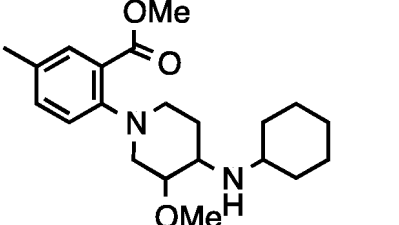
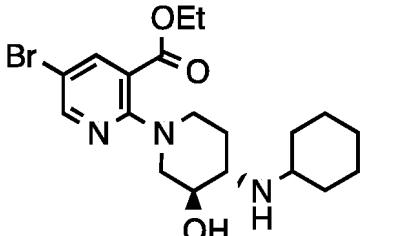
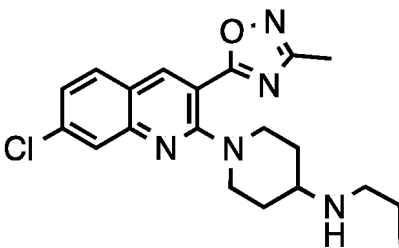
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
512		12
513		27
514		55
515		7
516		564
517		1142

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
518		410
519		95
520		19
521		278
522		67
523		7

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
524		57
525		17
526		49
527		20
528		23
529		369



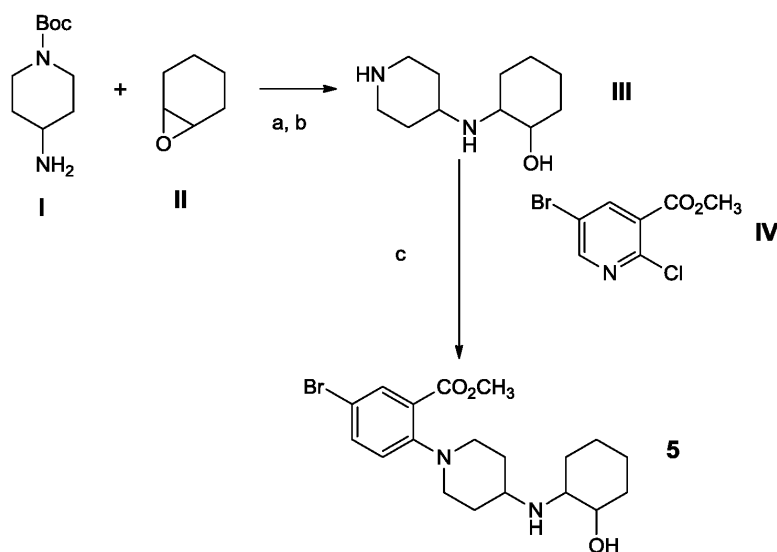
Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
530		5100
531		996
532		334
533		263
534		600
535		465

Comp. N.º	Estructura	Cl <sub>50</sub> (nM) (% de inhib. si es distinto del 50 %)
536		19
537		12
538		970
539	 <p data-bbox="494 1366 654 1422"><b>cis-rac</b></p>	3700
540		16
541		45



EtOAc	Acetato de etilo
h, hr	Horas
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>
HCl	Ácido clorhídrico
HOAT	Hidroxiazabenzotriazol
HOBt	Hidroxibenzotriazol
LiHDMS	Hexametildisilazida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
mg	miligramos
min	Minutos
ml	Mililitro
μl	Microlitro
mM	Milimolar
μM	micromolar
μw	calentamiento por microondas
nM	nanomolar
mmol	Milimoles
MS	Espectroscopía de masas
MeOH	Metanol
NaBH <sub>3</sub> CN	Cianoborohidruro sódico
NaH	Hidruro sódico
NaIO <sub>4</sub>	Peryodato de sodio
NMM	N-metilmorfolina
FR	Fondo redondo
TA	Temperatura ambiente
sat.	Saturado
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
~	aproximadamente (~10 °C) o, a (intervalo, por ejemplo, X~Y = X a Y)

### Ejemplo 1. Síntesis del Compuesto 5



5

a) I (1,1 equiv.) más II (1 equiv.), Bi(OTf)<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O (0,01 equiv.), microondas a 150 °C, 30 min.

b) TFA (20 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 30 min.

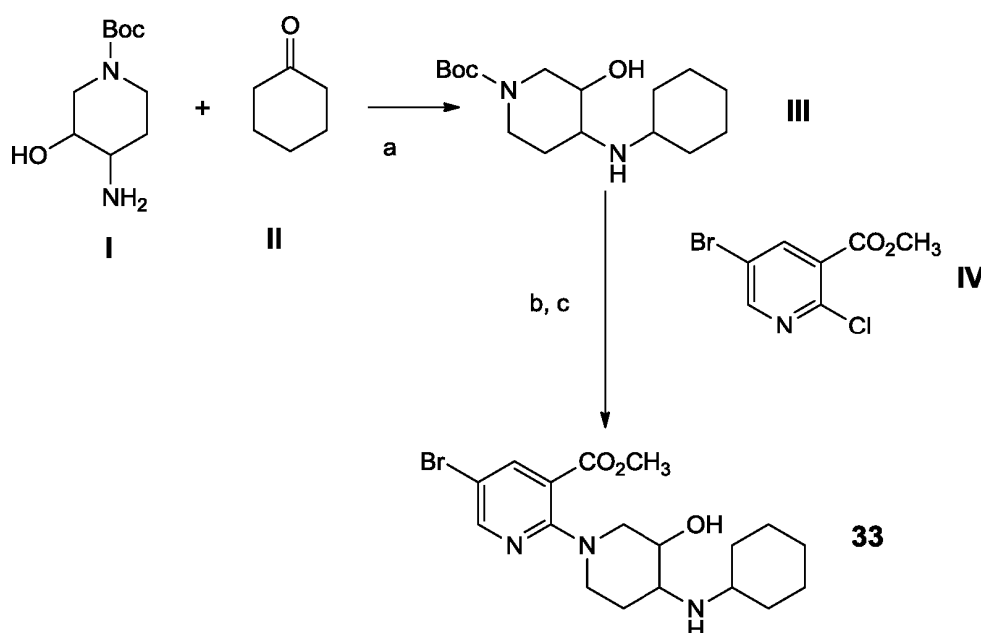
c) III (1 equiv.) más IV (1,2 equiv.), DIPEA (1,2 equiv.) EtOH, microondas, 150 °C, 35 min.

En un vial de microondas tapado, una mezcla de N-Boc-4-aminopiperidina **I**, epóxido **II**, y  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  se calentó a 150 °C durante 30 min con irradiación con microondas. Después de la adición de éter etílico, la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se filtró sobre celite, se lavó con éter etílico y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera (2 x).

Al producto aminoalcohol N-Boc-prottegido disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadió TFA a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en NaOH 1 M y el producto se extrajo con EtOAc (5 x). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (CC) usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  para formar amino alcohol **III**.

En un vial de microondas, una solución de **III**, piridina **IV** y DIPEA en etanol se calentó a 150 °C durante 35 min con irradiación con microondas. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por CC usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  para proporcionar el Compuesto **5**.

### Ejemplo 2, Síntesis del Compuesto 33

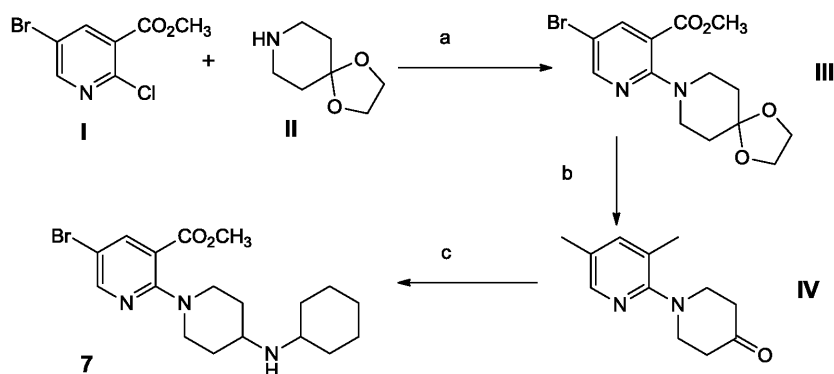


20 *Reactivos y condiciones: (a) I (1 equiv.) más II (1.3 equiv.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,5 equiv.), AcOH (1,5 equiv.), DCE, ta, 12 h; (b) III (1 equiv.), TFA (20 equiv.)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 30 min; (c) IV (1 equiv.), DIPEA (2 equiv.), microondas, 145 °C, 35 min.*

25 A una solución agitada de N-Boc-4-aminopiperidina **I** y ciclohexanona **II** en DCE se le añadieron  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  y AcOH. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera (2 x). La fase orgánica se concentró, y el producto se purificó por CC usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1) proporcionando la amina **III**.

30 A una solución de **III** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadió TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó en etanol seguido de la adición de DIPEA y piridina **IV**. La mezcla de reacción se calentó a 145 °C durante 35 min con irradiación con microondas. El producto en bruto se concentró a presión reducida y el producto se purificó por HPLC proporcionando el Compuesto **33** puro.

35 **Ejemplo 3. Síntesis del Compuesto 7**



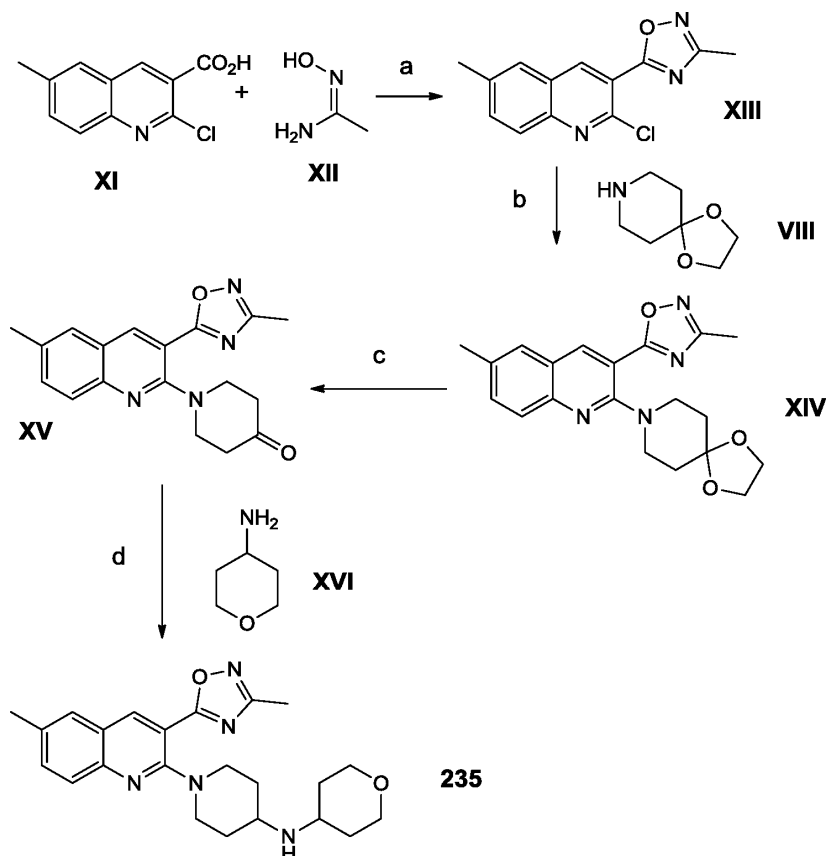
5 **Reactivos y condiciones:** (a) **I** (1 equiv.) más **II** (1 equiv.), DIPEA (1 equiv.) EtOH, microondas, 125 °C, 45 min; (b) HCl al 5 %, THF, 40 °C, 6 h; (c) **IV** (1 equiv.) más ciclohexilamina (1,2 equiv.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,5 equiv.), AcOH (1,5 equiv.), DCE, ta, 16 h.

10 En un vial de microondas, piridina **I**, 4-piperidinona etil cetal **II** y DIPEA se disolvieron en etanol y se calentaron a 125 °C durante 45 min con irradiación con microondas. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por CC usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH para proporcionar el derivado de piridina **III**.

15 Se añadió una solución de **III** en THF a HCl al 5 % y se calentó a 40 °C durante 6 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 0,5 M (2 x). El disolvente orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por CC usando hexanos/EtOAc para proporcionar el derivado de cetona **IV**.

20 A una solución agitada de **IV**, se le añadieron ciclohexilamina y AcOH en DCE a temperatura ambiente NaBH(OAc)<sub>3</sub>. La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó en acetato de etilo y se lavó con salmuera (2 x). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el producto se purificó por CC usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH para formar el Compuesto 7.

#### Ejemplo 4, Síntesis del Compuesto 235



Reactivos y condiciones: (a) **XI** (1 equiv.), **XII** (1,2 equiv.), EDCI (1,3 equiv.), HOBT 91,3 equiv.), dioxano, ta a 100 °C, microondas, 35 min, 70 %; (b) **XIII** (1 equiv.), **VIII** (1,2 equiv.), DIPEA (1 equiv.), EtOH, microondas, 125 °C, 45 min, 85 %; (c) **XIV** (1 equiv.), HCl al 5 %, THF, 40 °C, 6 h, 62 %; (d) **XV** (1 equiv.), **XVI** (1,2 equiv.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,5 equiv.), AcOH (1,5 equiv.), DCE, ta, 5 h, 76 %.

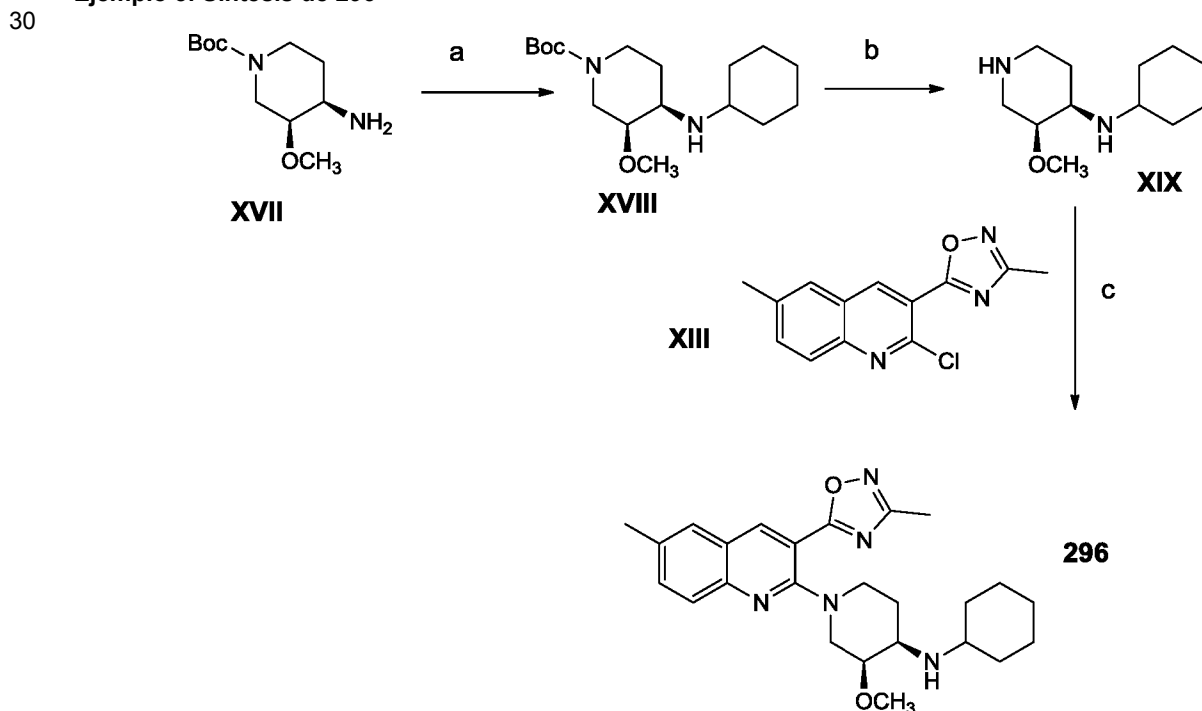
En un vial de microondas, una solución en agitación del ácido **XI** en 1,4-dioxano se trató con HOBT y EDCI a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 min seguido de la adición, en una sola porción, de amidoxima **XII**. La reacción se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente y después se calentó a 100 °C con irradiación con microondas durante 35 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se hizo anhidra y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por C.C. usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (99:1) para formar **XIII** con un rendimiento del 70 %.

En un vial de microondas, quinolina **XIII**, 4-piperidinona etil cetal **VIII** y DIPEA se disolvieron en etanol y se calentaron a 125 °C durante 45 min con irradiación con microondas. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por CC usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH para formar quinolina **XIV** con un rendimiento del 85 %.

Una solución de **XIV** en THF se añadió a HCl al 5 % y se calentó a 40 °C durante 6 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 0,5 M (2 x). El disolvente orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto **XV** se purificó por CC usando hexanos/EtOAc con un rendimiento del 62 %.

A una solución agitada de **XV**, se le añadieron 4-aminotetrahidropirano **XVI** y AcOH en DCE a temperatura ambiente NaBH(OAc)<sub>3</sub> y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el producto se purificó por CC usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH para formar el Compuesto 235 con un rendimiento del 76 %.

#### Ejemplo 5: Síntesis de 296



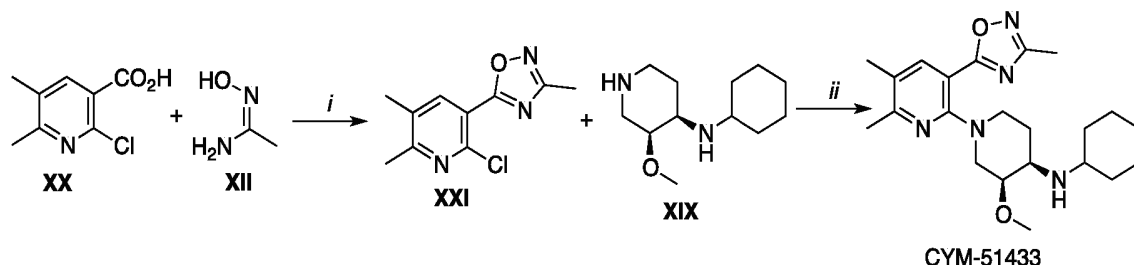
Reactivos y condiciones: (a) **XVII** (1,0 equiv.), ciclohexanona (1,4 equiv.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,4 equiv.), AcOH (1,4 equiv.), DCE, ta, durante una noche, 75 %; (b) **XVIII** (1 equiv.), TFA (20 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 30 min; (c) **XIII** (1,1 equiv.), DIPEA (2,2 equiv.), EtOH, microondas, 130 °C, 35 min, 65 %.

A una solución agitada de (3S,4R)piperidina **XVII** y ciclohexanona en DCE se le añadieron NaBH(OAc)<sub>3</sub> y AcOH y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera (2 x). La fase orgánica se concentró, y el producto se purificó por CC usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1) para formar la amina **XVIII** con un rendimiento del 75 %.

A una solución de **XVIII** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura

ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH (1 M). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto **XIX** se usó sin purificación adicional.

- 5 En un vial de microondas, una solución de **XIX**, quinolina **XIII** y DIPEA en etanol se calentó a 130 °C durante 35 min con irradiación con microondas. El producto en bruto se concentró a presión reducida y el producto se purificó por HPLC para formar el Compuesto **CYM51427** con un rendimiento del 65 %.



Reactivos y condiciones: (i) (a) **XX** (1 equiv.), **XII** (1,2 equiv.), EDCI (1,3 equiv.), HOBT (1,3 equiv.), dioxano, 100 °C, microondas, 35 min; (ii) **XXI** (1 equiv.), **XIX** (1,2 equiv.), DIPEA (1 equiv.), EtOH, microondas, 145 °C, 2 h, 80 %.

- 10 En un vial de microondas, una solución en agitación del ácido **XX** en 1,4-dioxano se trató con HOBT y EDCI a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 min seguido de la adición, en una sola porción, de amidoxima **XII**. La reacción se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente y después se calentó a 100 °C con irradiación con microondas durante 35 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se hizo anhidra y se concentró a presión reducida. El producto **XXI** se purificó por C.C. usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (99:1).

- 15 En un vial de microondas, piridina **XXI**, amina **XIX** y DIPEA se disolvieron en etanol y se calentaron a 145 °C durante 2 horas con irradiación con microondas. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por HPLC para formar CYM51433.

El experto en la técnica puede preparar otros compuestos de fórmula (I) utilizando técnicas y enfoques descritos en el presente documento junto con la bibliografía química.

## 25 Composiciones farmacéuticas y usos

- Otro aspecto de una realización de la invención proporciona composiciones de los compuestos de la invención, en solitario o en combinación con otro medicamento. Como se expone en el presente documento, los compuestos de la invención incluyen estereoisómeros, tautómeros, solvatos, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención se pueden preparar por técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>a</sup> ed., 1995, o versiones posteriores del mismo, incorporado por referencia en el presente documento. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

- 35 Las composiciones típicas incluyen un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un vehículo o un diluyente. Por ejemplo, el principio activo normalmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá con un vehículo, o se encerrará dentro de un vehículo que puede estar en forma de ampolla, cápsula, sobrecito, papel, u otro recipiente. Cuando el principio activo se mezcla con un vehículo, o cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para el compuesto activo. El principio activo se puede adsorber en un vehículo sólido granular, por ejemplo, contenido en un sobrecito. Algunos ejemplos de vehículos adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o alquil éteres inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De forma similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, en solitario o mezclado con una cera.

- 50 Las formulaciones se pueden mezclar con agentes auxiliares que no reaccionan de forma perjudicial con los principios activos. Dichos aditivos pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, sal para alterar la presión osmótica, tampones y/o sustancias colorantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes, o agentes saporíferos. Las composiciones también se pueden esterilizar si se desea.

55



La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el principio activo de la invención hasta el sitio de acción adecuado o deseado, tal como oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, solución oftálmica o un ungüento, siendo preferida la vía oral.

5 Si se usa un vehículo sólido para la administración oral, la preparación se puede formar en comprimidos, introducirse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o aglomerado, o puede estar en la forma de comprimidos gruesos o comprimidos masticables. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

15 Las formas farmacéuticas inyectables incluyen generalmente suspensiones acuosas o suspensiones oleosas que se pueden preparar usando un agente dispersante o humectante adecuado y un agente de suspensión. Las formas inyectables pueden estar en fase de solución o en forma de una suspensión, que se prepara con un disolvente o diluyente. Los disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer, o una solución salina acuosa isotónica. Como alternativa, pueden emplearse aceites estériles como disolventes o medios de suspensión. Preferiblemente, el aceite o ácido graso es no volátil, incluidos aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono, di o triglicéridos.

20 Para la inyección, la formulación también puede ser un polvo adecuado para reconstitución con una solución adecuada, como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de estos incluyen, pero sin limitación, polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados, o particulados. Para la inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos se pueden formular para su administración parenteral mediante inyección, tal como mediante inyección de bolo o infusión continua. Una forma farmacéutica unitaria para inyección puede ser en ampollas o recipientes multidosis.

25 Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las formulaciones también se pueden formular para la liberación controlada o para la liberación lenta.

30 Las composiciones contempladas por la presente invención pueden incluir, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o se pueden administrar en una forma de liberación extendida para proporcionar un almacenamiento prolongado y/o un efecto de administración. Por lo tanto, las formulaciones se pueden comprimir en aglomerados o cilindros e implantarse por vía intramuscular o subcutánea como inyecciones de depósito. Dichos implantes pueden emplear materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables, por ejemplo, poliláctido-poliglicólido. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos).

40 Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de la invención, disuelto o suspendido en un vehículo líquido, preferiblemente un vehículo acuoso, para aplicación en aerosol. El vehículo puede contener aditivos tales como agentes solubilizantes, por ejemplo, propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción tales como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservantes tales como parabenos.

45 Para aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, preferiblemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

50 Los comprimidos, grageas, o cápsulas que tienen talco y/o un portador o aglutinante de carbohidrato o similares son particularmente adecuadas para la aplicación oral. Los portadores preferidos para comprimidos, grageas, o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz o almidón de patata. Un jarabe o elixir puede usarse en casos en los que se pueda emplear un vehículo edulcorante.

55 Un comprimido típico que se puede preparar mediante técnicas de formación de comprimidos convencionales puede contener:

Núcleo:

Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	250 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)®	1,5 mg
Celulosa, microcrist. (Avicel)®	70 mg
Goma de celulosa modificada (Ac-Di-Sol)®	7,5 mg
Ad. de estearato de magnesio	

Revestimiento:

HPMC aprox.	9 mg
*Mywacett 9-40 T aprox.	0,9 mg

---

\*Monoglicerida acilada utilizada como plastificante para revestimiento de película.

5 Una cápsula típica para administración oral contiene los compuestos de la invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.º 1. Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente 250 mg de compuestos de la presente invención en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica estéril, para producir una preparación inyectable.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero, especialmente un ser humano que necesita dicho tratamiento, prevención, eliminación, alivio o mejora de una afección. Dichos mamíferos incluyen también animales, tanto animales domésticos, por ejemplo, mascotas domésticas, animales de granja, como animales no domésticos, tal como vida silvestre.

15 Los compuestos de la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, se pueden usar dosificaciones de 0,05 a 5000 mg, preferiblemente de 1 a 2000 mg, y más preferiblemente entre 2 y 2000 mg al día. Una dosificación típica es de 10 mg a 1000 mg al día. En la elección de un régimen para pacientes puede, con frecuencia, ser necesario comenzar con una dosis más alta y cuando la afección está bajo control reducir la dosificación. La dosificación exacta dependerá de la actividad del compuesto, el modo de administración, de la terapia deseada, la forma en que se administra, el sujeto a tratar y el peso corporal del sujeto a tratar, y la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

20 Generalmente, los compuestos de la invención se dispensan en forma de dosificación unitaria que incluye de 0,05 mg a 1000 mg de principio activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable por dosificación unitaria.

25 Normalmente, las formas de dosificación adecuadas para administración oral, nasal, pulmonar o transdérmica incluyen de 125 µg a 1250 mg, preferiblemente de 250 µg a 500 mg, y más preferiblemente de 2,5 mg a 250 mg, de los compuestos mezclados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 Las formas farmacéuticas se pueden administrar diariamente, o más de una vez al día, tal como dos veces o tres veces al día. Como alternativa, las formas de dosificación se pueden administrar con menos frecuencia que diariamente, tal como en días alternos, o semanalmente, si así lo encuentra aconsejable el médico del tratamiento.

35 En diversas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para modular un receptor opioide Kappa, que comprende poner en contacto el receptor con una cantidad eficaz o concentración de un compuesto de fórmula (I) de la invención. Por ejemplo, el receptor opioide Kappa puede disponerse dentro del tejido vivo de un ser humano. Más específicamente, el ser humano puede padecer un trastorno disociativo o dolor.

En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno disociativo o dolor en un paciente que lo necesita.

40 Por ejemplo, en diversas realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en la provisión de neuroprotección a un paciente.

45 Por ejemplo, en diversas realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en la modulación del sistema inmunitario en un paciente.

Por ejemplo, en diversas realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en la inducción de diuresis en un paciente.

50 Está dentro de la experiencia ordinaria evaluar cualquier compuesto divulgado y reivindicado en el presente documento para determinar la eficacia en la modulación o unión a un receptor opioide Kappa y en los diversos ensayos celulares usando los procedimientos descritos anteriormente o encontrados en la bibliografía científica. Por consiguiente, el experto en la técnica puede preparar y evaluar cualquiera de los compuestos reivindicados sin demasiada experimentación.

55 Cualquier compuesto que sea eficaz en la modulación o la unión a un receptor opioide Kappa también se puede probar en modelos animales y en estudios clínicos en seres humanos utilizando la habilidad y experiencia del investigador para guiar la selección de dosificaciones y regímenes de tratamiento.

60 Los inventores creen en el presente documento, y basándose en la información disponible públicamente (véanse los documentos citados), que los moduladores de los receptores opioides Kappa pueden usarse para el tratamiento de las siguientes afecciones médicas:

Trastornos afectivos: depresión, estrés/ansiedad

65 a) Duman RS, Monteggia LM (2006) "A neurotrophic model for stress-related mood disorders" *Biol Psychiatry* 59(12): 1116-1127

b) Zhang H, Shi YG, Woods JH, Watson SJ, Ko MC (2007) "Central kappa-opioid receptor mediated antidepressant-like effects of nor Binaltorphimine: behavioral and BDNF mRNA expression studies" *Eur J Pharmacol* 570(1-3):89-96

5 c) Land BB, Bruchas MR, Lemos JC, Xu M, Melief EJ, Chavkin C (2008) "The dysphoric component of stress is encoded by activation of the dynorphin kappa-opioid system" *J Neurosci* 28(2):407-414

d) Filho CB, DelFabbro L, deGomes MG, Goes ATR, Souza LC, Boeira SP, Jesse CR (2013) "Kappa-opioid receptors mediate the antidepressant-like activity of hesperidin in the mouse forced swimming test" *Eur J Pharmacol* 698 (1-3): 286-291

e) Van't Veer A, Carlezon Jr WA (2013) "Role of kappa-opioid receptors in stress and anxiety-related behavior" *Psychopharmacology* doi 10.1007/s00213-013-3195-5

#### 15 Trastornos adictivos

a) Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE (2000) "Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors" *Journal of psychoactive drugs* 32 Suppl: i-iv, 1-112

20 b) McLaughlin JP, Marton-Popovici M, Chavkin C. (2003) "Kappa opioid receptor antagonism and prodynorphin gene disruption block stress-induced behavioral responses" *The Journal of Neuroscience* 23 (13): 5674-83

25 c) Hasebe K, Kawai K, Suzuki T, Kawamura K, Tanaka T, Narita M, Nagase H, Suzuki T (2004) "Possible pharmacotherapy of the opioid kappa receptor agonist for drug dependence" *Annals of the New York Academy of Sciences* 1025: 404-13

d) Beardsley PM, Howard JL, Shelton KL, Carroll FI (2005) "Differential effects of the novel kappa opioid receptor antagonist, JD1c, on reinstatement of cocaine-seeking induced by footshock stressors vs cocaine primes and its antidepressant-like effects in rats" *Psychopharmacology* (Berl.) 183 (1): 118-26

e) Mash, Deborah C. (2006) "Social defeat stress-induced behavioral responses are mediated by the endogenous kappa opioid system" *Neuropsychopharmacology* 31 (4): 787-94

35 f) Frankel PS, Alburges ME, Bush L, Hanson GR, Kish SJ (2008) "Striatal and ventral pallidum dynorphin concentrations are markedly increased in human chronic cocaine users" *Neuropharmacology* 55 (1): 41-6

g) Redila VA, Chavkin C (2008) "Stress-induced reinstatement of cocaine seeking is mediated by the kappa opioid system" *Psychopharmacology* 200 (1): 59-70

40 h) Shippenberg TS (2009) "The dynorphin/kappa opioid receptor system: a new target for the treatment of addiction and affective disorders?" *Neuropsychopharmacology* 34: 247

45 i) Graziane NM, Polter AM, Briand LA, Pierce RC, Kauer JA (2013) "Kappa Opioid Receptors Regulate Stress-Induced Cocaine Seeking and Synaptic Plasticity" *Neuron* 77 (5): 942-954

#### Alcoholismo

50 a) Schank JR, Goldstein AL, Rowe KE, King CE, Marusich JA, Wiley JL, Carroll FI, Thorsell A, Heilig M (2012) "The kappa opioid receptor antagonist JD1c attenuates alcohol seeking and withdrawal anxiety" *Addiction Biology* 17(3): 634-647

b) Walker BM, Koob GF (2008) "Pharmacological Evidence for a Motivational Role of  $\kappa$ -Opioid Systems in Ethanol Dependence" *Neuropsychopharmacology* 33(3): 643-652

55 Walker BM, Zorrilla EP, Koob GF (2011) "Systemic  $\kappa$ -Opioid Receptor Antagonism by Nor-binaltorphimine Reduces Dependence-Induced Excessive Alcohol Self-Administration in Rats" *Addict Biol* 16(1): 116-119

#### Epilepsia

60 a) De Sarro GB, De Sarro A (1993) "Anticonvulsant properties of non-competitive antagonists of the N-methyl-D-aspartate receptor in genetically epilepsy-prone rats: comparison with CPPene" *Neuropharmacology* 32(1):51-58

65 b) de Lanerolle NC, Williamson A, Meredith C et al (1997) "Dynorphin and the kappa 1 ligand [3H] U69, 593 binding in the human epileptogenic hippocampus" *Epilepsy Res* 28(3):189-205

c) Bausch SB, Esteb TM, Terman GW, Chavkin C (1998) "Administered and endogenously released kappa opioids decrease pilocarpine-induced seizures and seizure-induced histopathology" *J Pharmacol Exp Ther* 284(3):1147-1155

d) Gambardella A, Manna I, Labate A, Chifari R, Serra P, La Russa A, LePiane E, Cittadella R, Andreoli V, Sasanelli F, Zappia M, Aguglia U, Quattrone A (2003) "Prodynorphin gene promoter polymorphism and temporal lobe epilepsy" *Epilepsia* 44(9):1255-1256

e). Loacker S, Sayyah M, Wittmann W, Herzog H, Schwarzer C (2007) "Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: anticonvulsant net effect via kappa opioid receptors" *Brain* 130(pt 4):1017-1028

f) Bortolato M, Solbrig MV (2007) "The price of seizure control: Dynorphins in interictal and postictal psychosis" *Psychiat Res* 151 (1-2): 139-143

#### Deficiencias de cognición

a) Jiang HK, Owyang VV, Hong JS, Gallagher M (1989) "Elevated dynorphin in the hippocampal formation of aged rats: relation to cognitive impairment on a spatial learning task" *Proc Natl Acad Sci USA* 86(8): 2948-2951

b) Dumas S, Betourne A, Halley H, Wolfer DP, Lipp H, Lassalle J, Frances B (2007) "Transient activation of the CA3 Kappa opioid system in the dorsal hippocampus modulates complex memory processing in mice" *Neurobiol Learn Mem* 88(1):94-103

c) Carey AN, Lyons AM, Shay CF, Dunton O, McLaughlin JP (2009) "Endogenous k Opioid Activation Mediates Stress-Induced Deficits in Learning and Memory" *J Neurosci* 29 (13): 4293-4300

d) Nemeth CL, Paine TA, Rittiner JE, Beguin C, Carroll FI, Roth BL, Cohen BM, Carlezon WA Jr (2010) "Role of kappa-opioid receptors in the effects of salvinorin A and ketamine on attention in rats" *Psychopharmacology* 210 (2):263-274.

#### Esquizofrenia

Tejeda HA, Shippenberg TS, Henriksson R (2012) "The dynorphin/k-opioid receptor system and its role in psychiatric disorders" *Cell Mol Life Sci* 69 (6): 857-896

#### Enfermedad de Alzheimer

a) Matieu-Kia AM, Fan LQ, Kreek MJ, Simon EJ, Hiller JM (2001) "Mu-, delta- and kappa-opioid receptor populations are differentially altered in distinct areas of postmortem brains of Alzheimer's disease patients" *Brain Res* 893(1-2):121-134

b) Yakovleva T, Marinova Z, Kuzmin A, Seidah NG, Haroutunian V, Terenius L, Bakalkin G (2007) "Dysregulation of dynorphins in Alzheimer disease" *Neurobiol Aging* 28 (11):1700-1708

#### Dolor (dolor visceral, dolor posoperatorio agudo)

Arendt-Nielsen L, Olesen AE, Staahl C, Menzaghi F, Kell S, Wong GY, Drewes AM (2009) "Analgesic efficacy of peripheral kappa-opioid receptor agonist CR665 compared to oxycodone in a multi-modal, multi-tissue experimental human pain model: selective effect on visceral pain" *Anesthesiology* 111(3): 616-624 Riviere PJ (2004) "Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain" *Brit J Pharmacol* 141 (8) 1331-1334.

Por consiguiente, la invención puede proporcionar un compuesto para su uso en el tratamiento de una afección en un paciente humano para el que está médicamente indicada la modulación de un receptor opioide kappa, en la que la afección comprende uno o más de los trastornos afectivos que comprenden depresión o estrés/ansiedad; un trastorno adictivo; alcoholismo, epilepsia, una deficiencia cognitiva, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o dolor, por ejemplo, dolor visceral o dolor posoperatorio agudo.

#### Procedimientos de bioensayo

Se determinó la CI50 de cada compuesto que se muestra en la Tabla con respecto al receptor opioide Kappa.

La línea celular para el ensayo de antagonista de OPRK1 expresa de manera estable los siguientes elementos. El extremo carboxi del receptor OPRK1 tiene un enlazador de 7 aminoácidos, seguido del sitio de escisión de la proteasa TEV y una proteína de fusión GAL4-VP16. La línea celular también expresa una proteína de fusión de proteasa b-arrestina-2-TEV y contiene una construcción indicadora que consiste en el elemento de respuesta UAS y el gen indicador b-lactamasa (bla). Tras la activación del receptor, la cinasa del receptor de proteína g (GRK) fosforila los residuos intracelulares específicos de OPRK1 y esto induce el reclutamiento de la proteína de fusión de

la proteasa B-arrestina-2-TEV. La proteasa TEV reconoce y escinde el sitio TEV, liberando la proteína de fusión GAL4-VP16, que después se transloca al núcleo. GAL4-V16 se une al elemento UAS, impulsando la expresión del gen b-lactamasa. La expresión de B-lactamasa se detecta con el sustrato fluorescente permeable a las células, CCF4-AM. Este sustrato consiste en cumarina ligada a fluoresceína a través de un anillo de b-lactama. En ausencia de b-lactamasa, la excitación del colorante con luz de 405 nm da como resultado FRET de la cumarina con respecto a fluoresceína y emisión de luz verde (525 nm como máximo). La escisión de B-lactamasa del sustrato separa el fluoróforo de cumarina de la fluoresceína, y la excitación de 405 nm da como resultado una emisión de azul (460 nm como máximo). El ensayo se controla mediante la relación de emisión azul/verde. El ensayo antagonista se realiza sembrando las células en placas de 384 pocillos e incubándolas durante 16-24 horas a 37 °C. Los compuestos antagonistas de ensayo se añaden y se incuban durante 30 minutos a 37 °C. A continuación, se añade un estimulación con EC80 de U-50488 (agonista OKRK1) y las muestras se incuban durante 4 horas a 37 °C, seguido de la adición del sustrato CCF4-AM. Después, las placas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente en la oscuridad y la relación azul/verde se determinó en un lector de placas de fluorescencia. Véase *J Biomol Screen* abril de 2009, vol. 14 n.º 4, págs. 381-394.

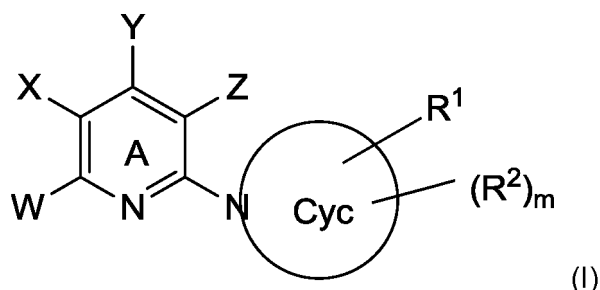
#### *Resultados del bioensayo*

Para los 118 compuestos de la 1, se encontró que 22 tenían valores de CI50 de 10-100 nM, 46 tenían valores de CI50 de 100-1000 nM, 44 tenían valores de CI50 de 1000-10.000 nM, y 6 tenían valores de CI50 de más de 10.000 nM.

Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay ninguna intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir cualesquiera equivalentes de las características mostradas y descritas, o partes de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por lo tanto, debe entenderse que, aunque la presente invención se ha divulgado específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la técnica pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos divulgados en el presente documento, y que dichas modificaciones y variaciones se considera que están dentro del alcance de esta invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

en la que

10 el anillo designado A puede comprender además un átomo de nitrógeno adicional en cualquier posición que lleve cualquiera de W, X, Y, o Z, siempre que el grupo respectivo W, X, Y, o Z esté ausente de esa posición;

W es H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), o halo;

15 X es H, halo, nitro, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)alquilo (C1-C6), CO<sub>2</sub>R, o heteroarilo;

Y es H, halo, alquilo (C1-C6), o cicloalquilo (C3-C9);

20 Z es halo, hidroxilo, CO<sub>2</sub>R, C(=O)NR<sub>2</sub>, CN, heteroarilalquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C1-C6), HC(=O), (C1-C6)C(=O), o CR(=NOR);

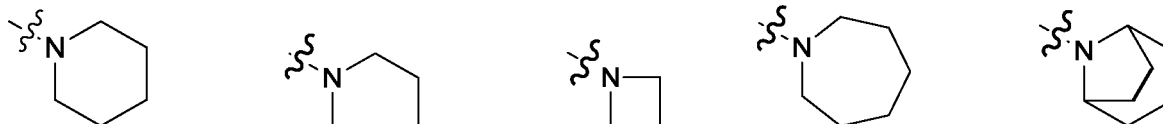
en la que cada R seleccionado independientemente es H, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), arilo (C6-C10), o aril (C6-C10)-alquilo (C1-C6);

25 o, cualquier par adyacente de W, X, e Y, junto con los átomos a los que están unidos, puede formar un cicloalquilo condensado, heterociclilo, o arilo, o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar mono o independientemente multisustituido con alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), halo, nitro, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)alquilo (C1-C6), CO<sub>2</sub>R, o heteroarilo;

30 en la que cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo de W, X, Y, o Z, puede estar sin sustituir o puede estar mono o independientemente multisustituido con alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), halo, nitro, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)alquilo (C1-C6), CO<sub>2</sub>R, o heteroarilo;

el sistema anular Cyc es una cualquiera de

35



40 en las que R<sup>1</sup> y, opcionalmente, (R<sup>2</sup>)<sub>m</sub>, están unidos al mismo en cualquier posición, y en las que una línea ondulada indica un punto de enlace;

45 R<sup>1</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, en la que cualquier alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 J seleccionado independientemente, y en la que cualquier heterociclilo o cicloalquilo es monocíclico, bicíclico, o tricíclico, en la que n = 0, 1, o 2;

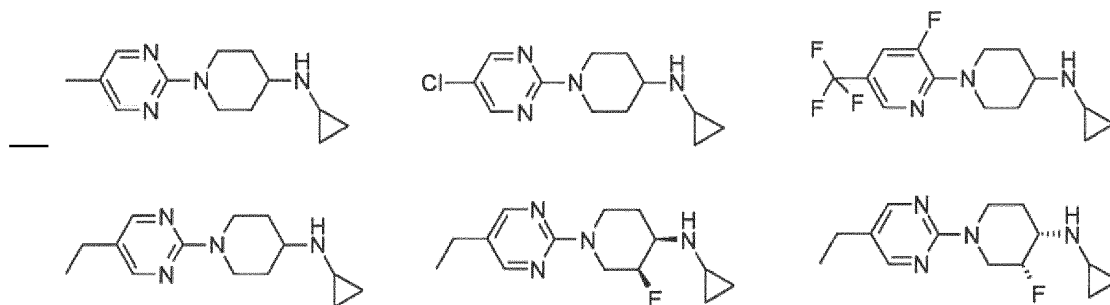
R<sup>2</sup> es alquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), OR, CO<sub>2</sub>R, o halo, en la que m = 0, 1, o 2;

J es independientemente en cada caso OR, alquilo (C1-C6), hidroxialquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C9), CO<sub>2</sub>R, o halo;

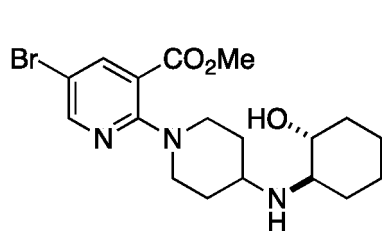
50

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

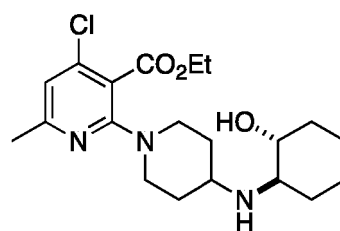
con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea uno de los siguientes compuestos:



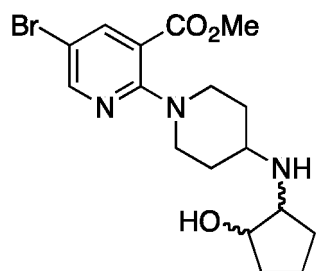
- 5
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W es H o metilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es H, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>C(=O)NH, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)NH, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, o 3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.
- 10
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es H o cloro.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>3</sub>C(=O), CH=NOCH<sub>3</sub>, o CN=NOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 15
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y n es 0 o 1; R<sup>a</sup> es etilo, 2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, bornilo, adamantilo, o tetrahidropiraniilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 J, y R<sup>b</sup> es H.
- 20
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cualquier R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de OR, F, Cl, Br, metilo, hidroximetilo, etilo, o hidroxietilo.
- 25
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> no está presente.
9. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre los siguientes:



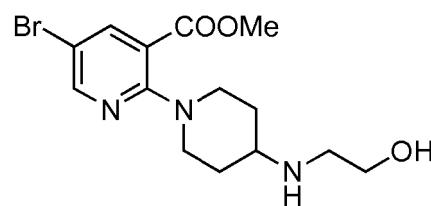
1



2

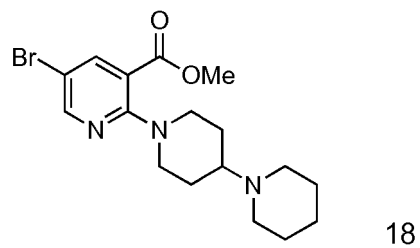
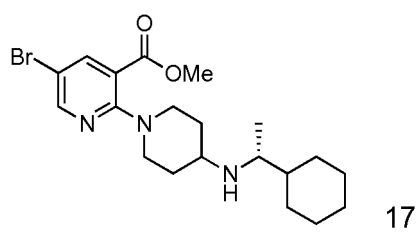
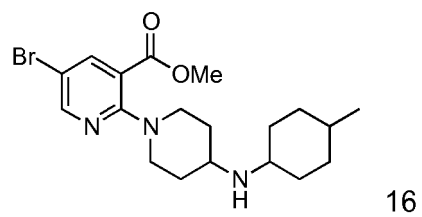
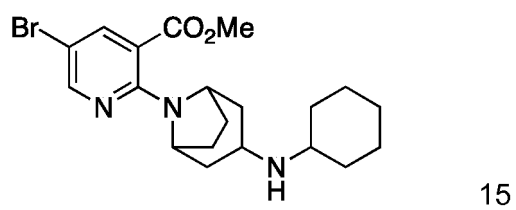
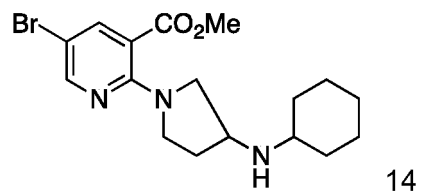
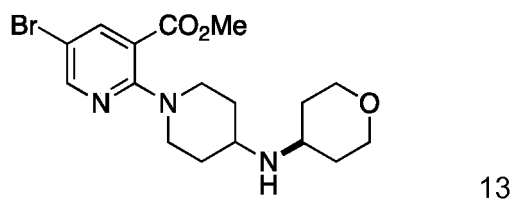
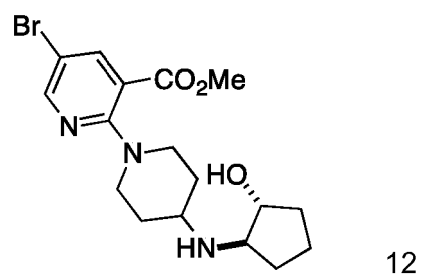
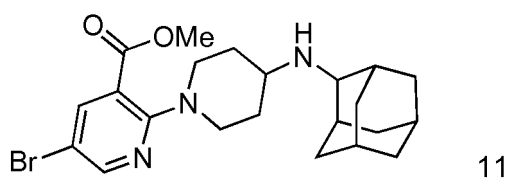
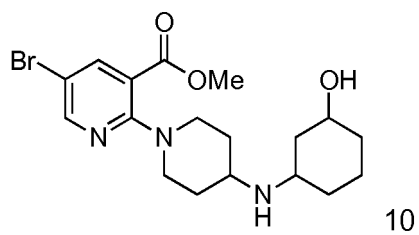
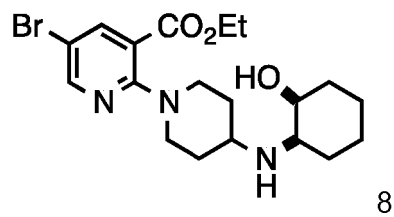
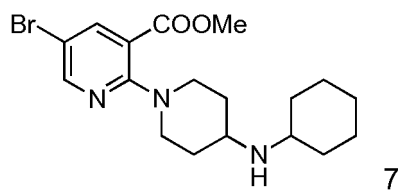


3

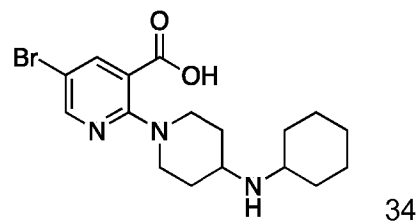
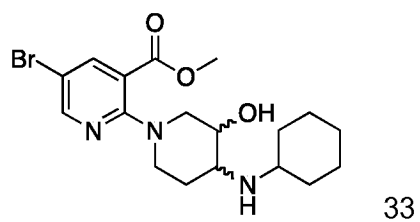
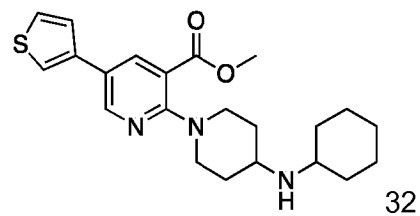
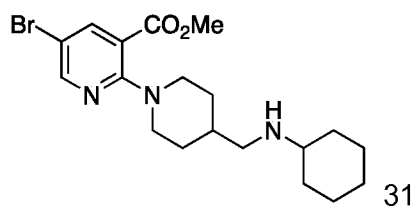
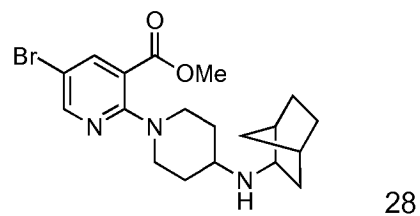
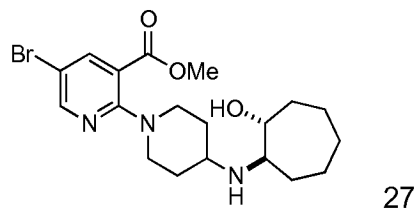
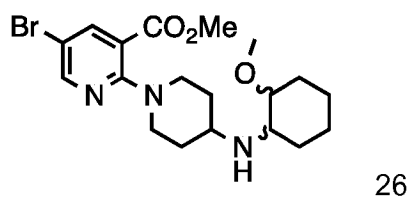
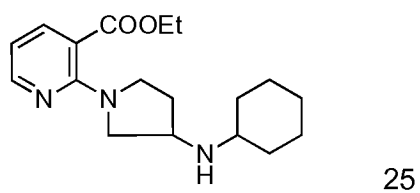
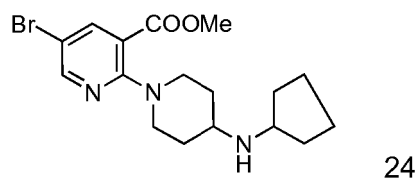
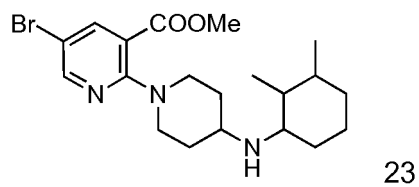
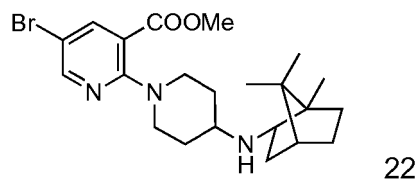
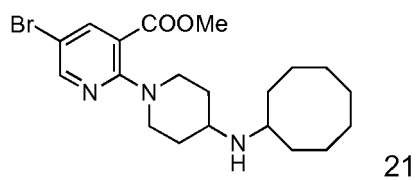
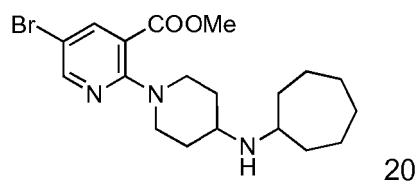
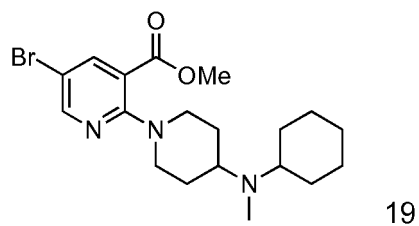


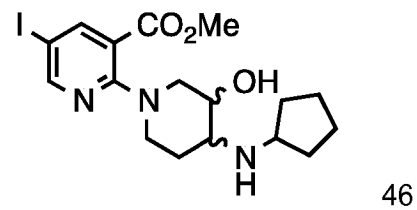
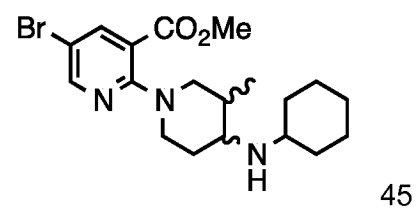
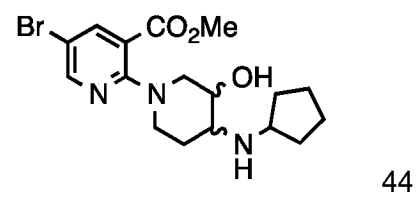
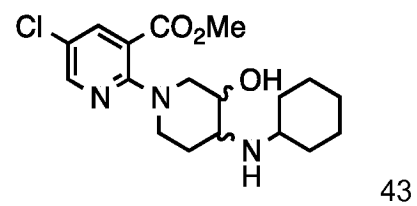
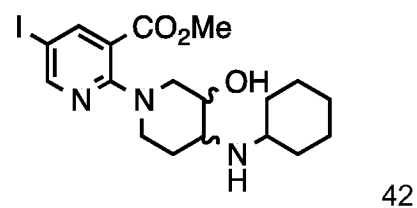
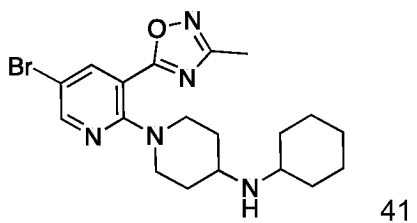
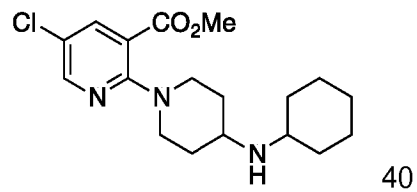
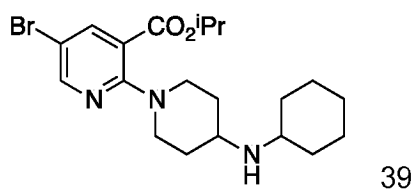
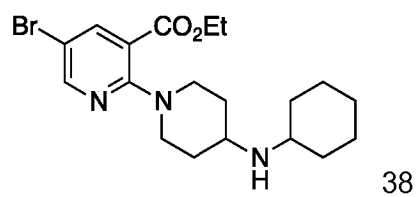
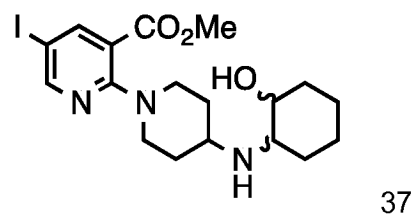
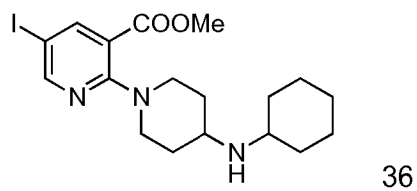
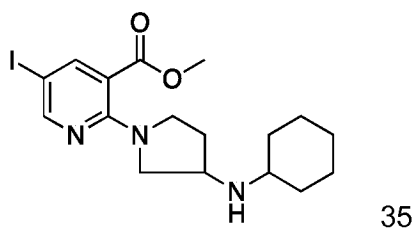
6

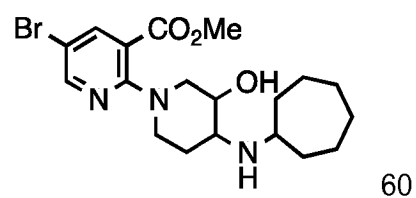
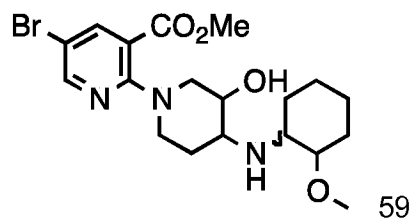
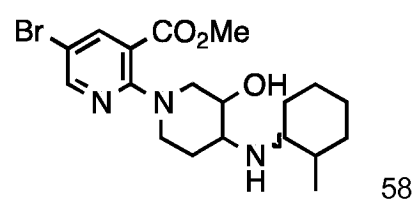
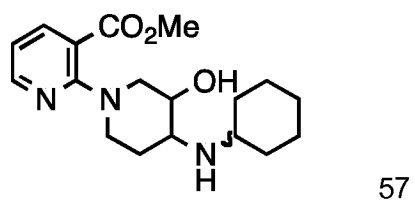
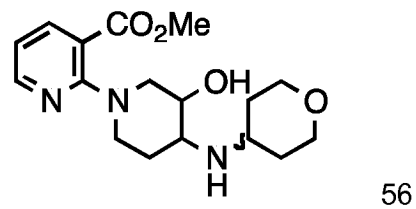
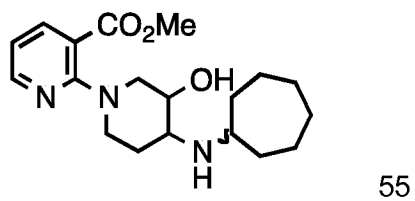
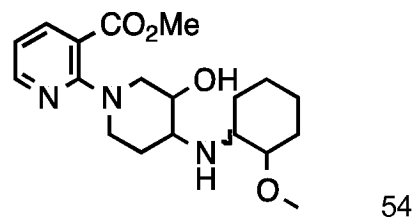
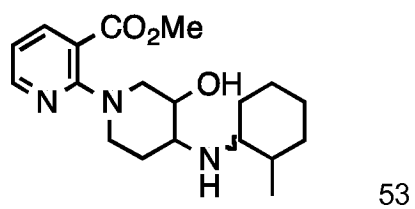
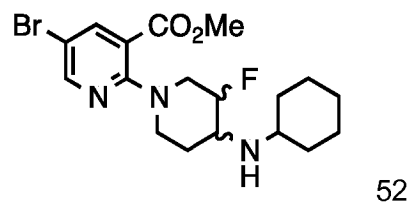
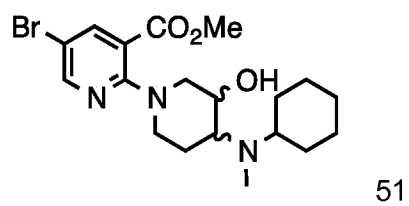
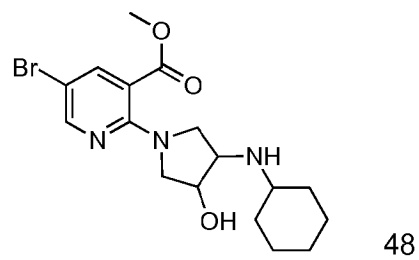
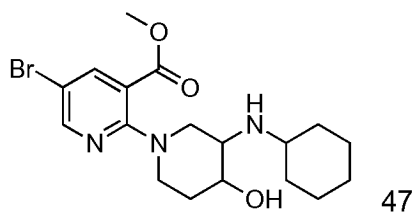
30

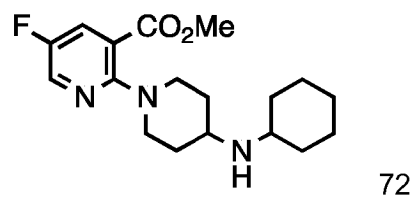
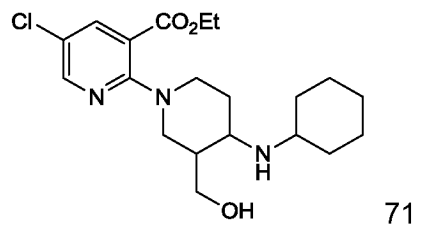
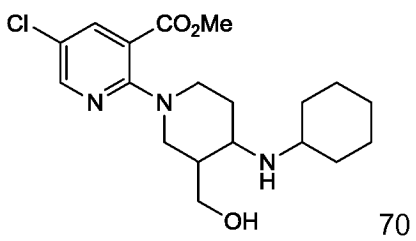
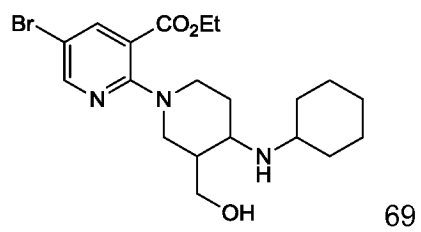
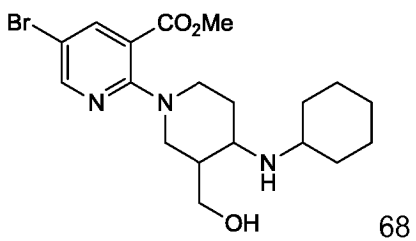
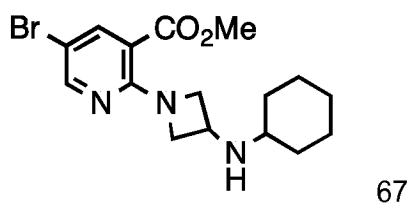
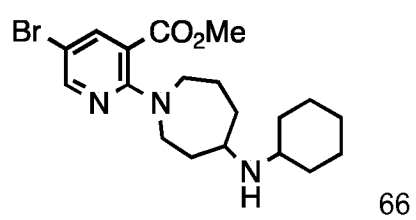
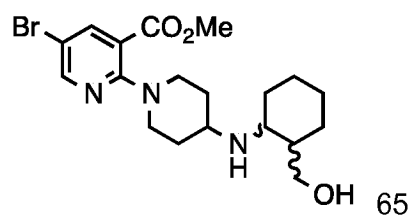
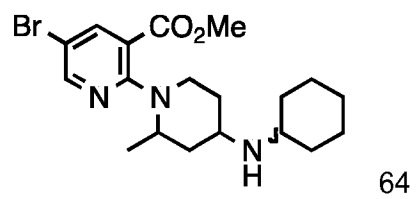
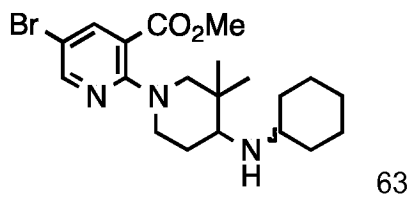
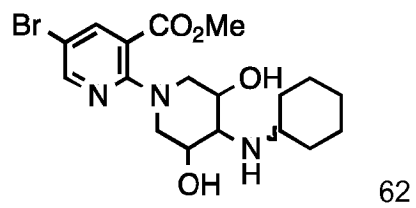
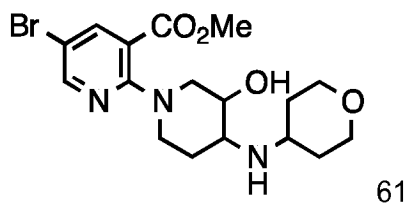


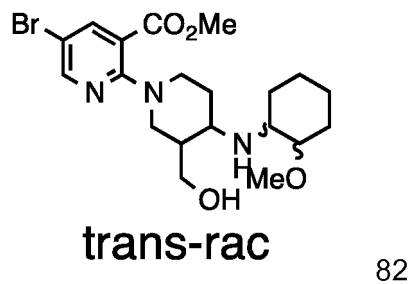
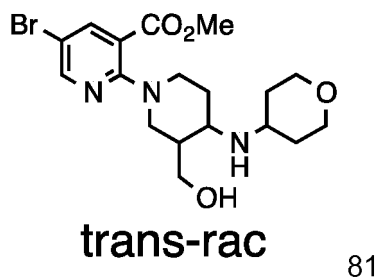
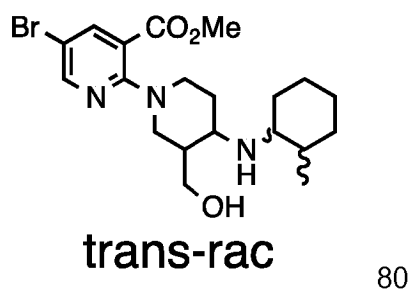
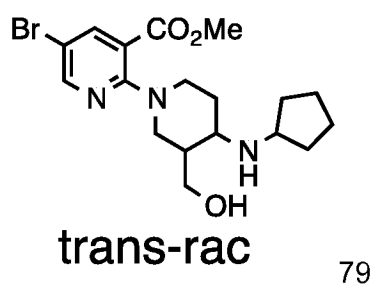
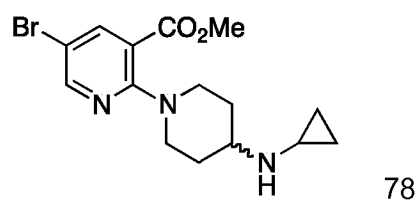
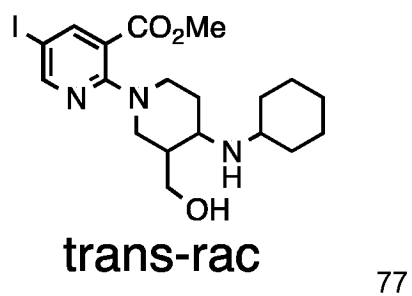
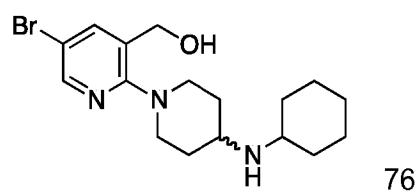
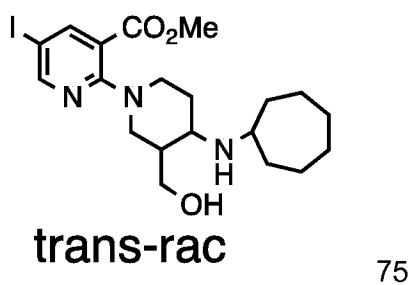
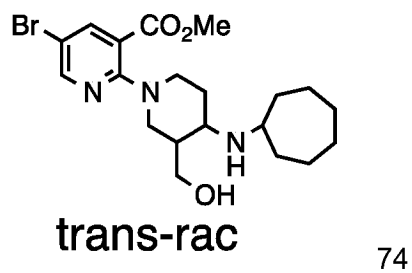
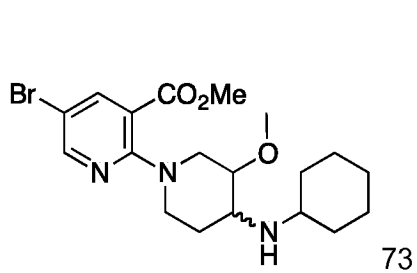


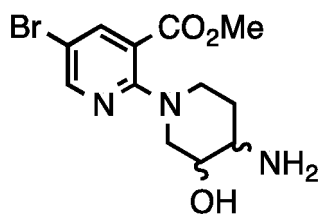




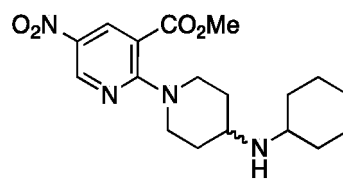




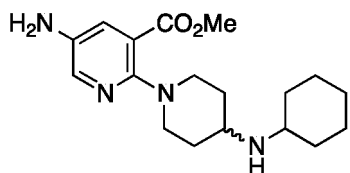




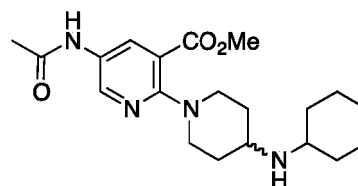
83



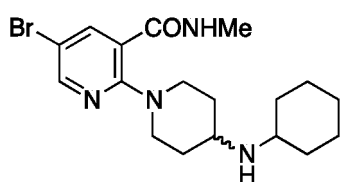
84



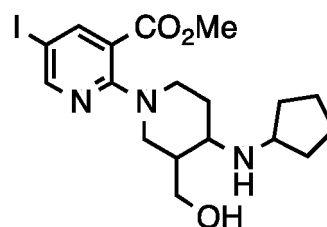
85



86

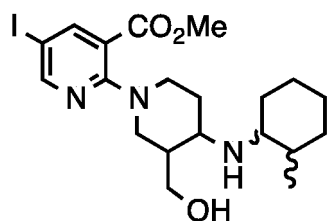


87



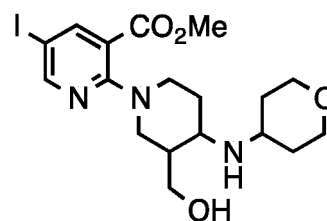
**trans-rac**

88



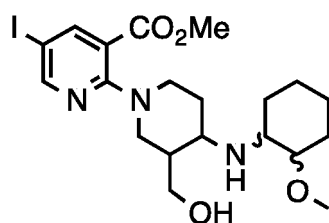
**trans-rac**

89



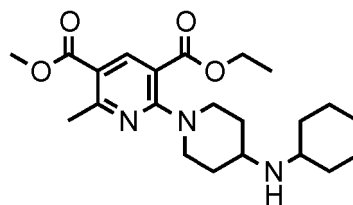
**trans-rac**

90

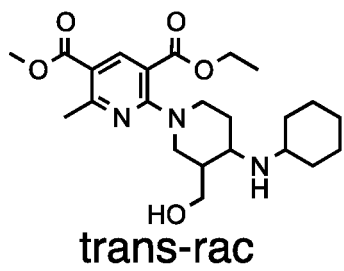


**trans-rac**

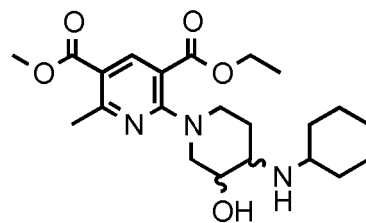
91



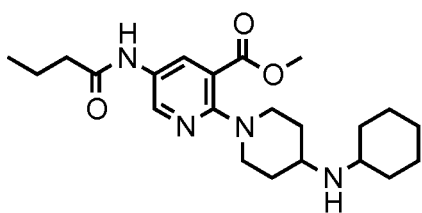
92



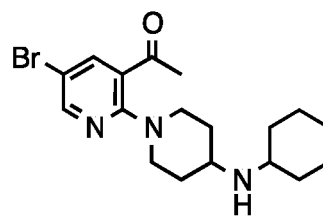
93



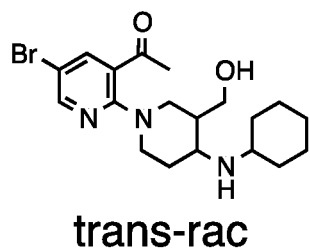
94



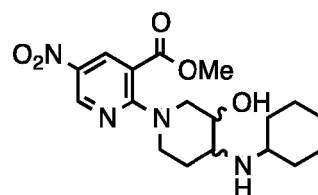
95



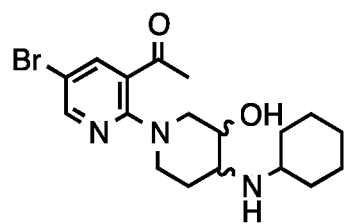
96



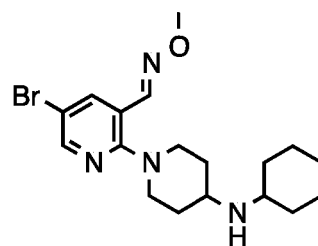
97



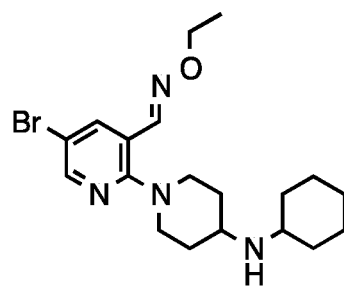
98



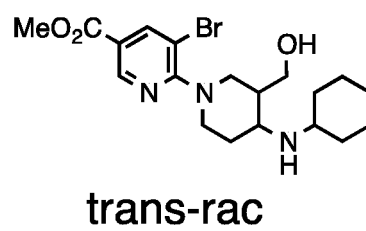
99



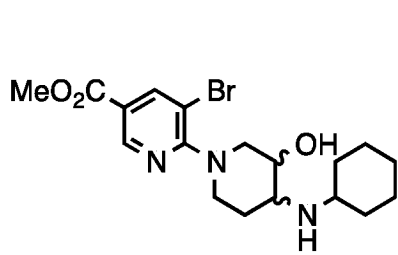
100



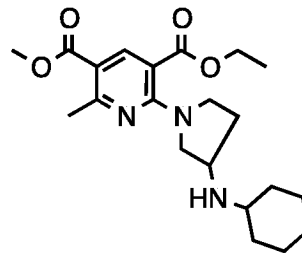
101



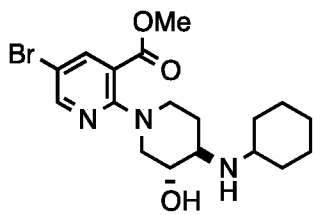
102



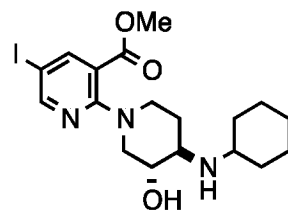
103



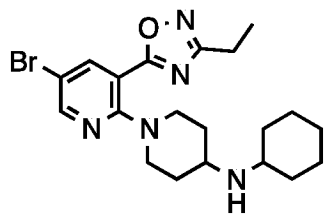
104



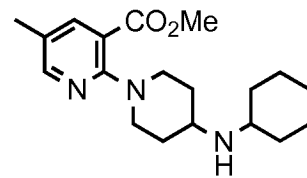
105



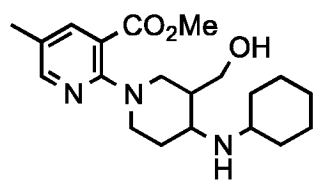
106



107

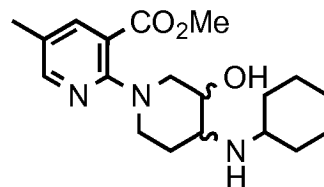


108

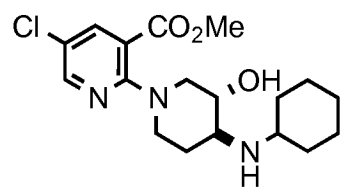


**trans-rac**

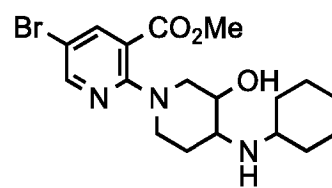
109



110



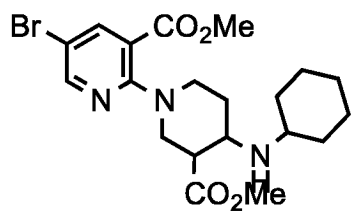
111



**cis-rac**

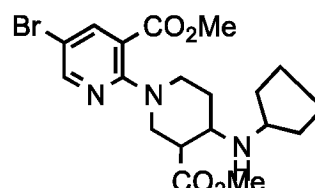
112





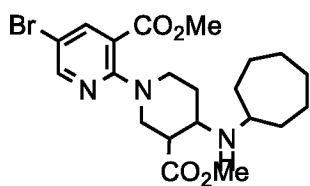
**cis-rac**

113



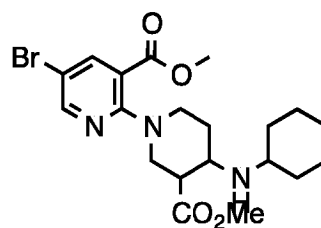
**cis-rac**

114



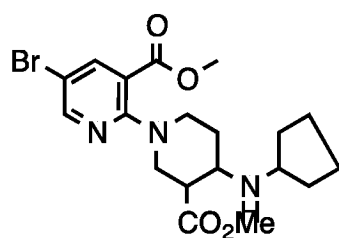
**cis-rac**

115



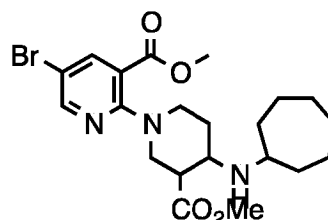
**trans-rac**

116



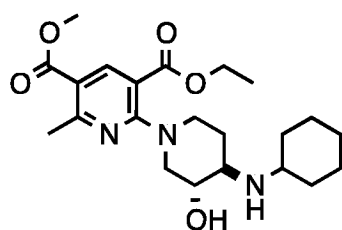
**trans-rac**

117

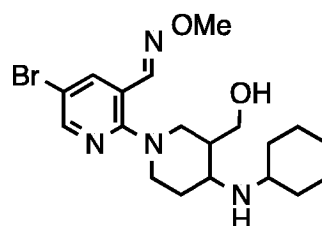


**trans-rac**

118

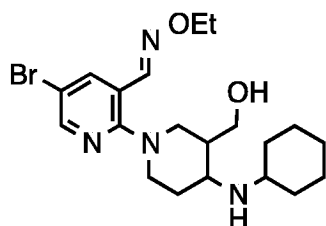


119



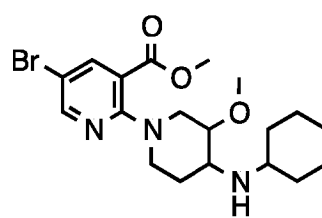
**trans-rac**

120



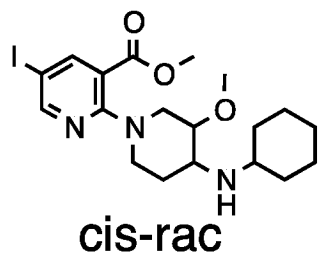
**trans-rac**

121

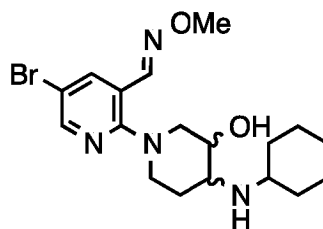


**cis-rac**

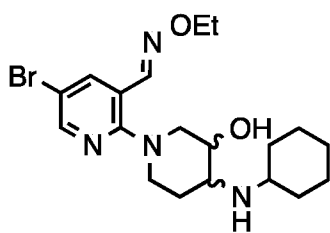
122



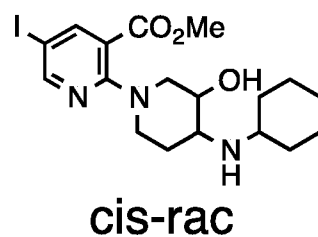
123



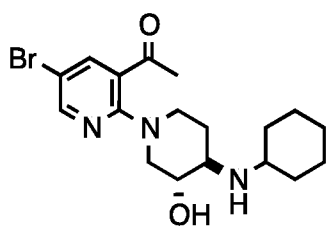
124



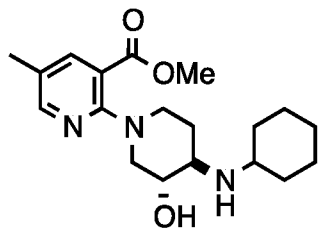
125



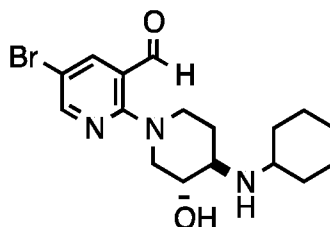
126



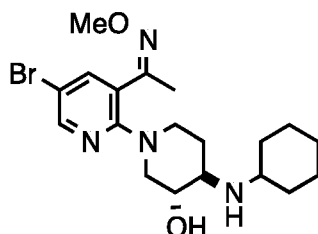
127



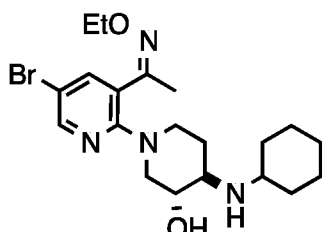
128



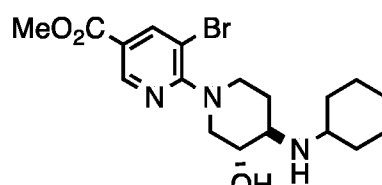
129



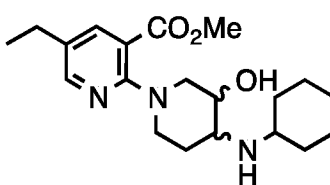
130



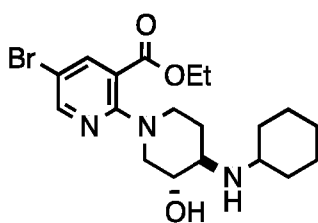
131



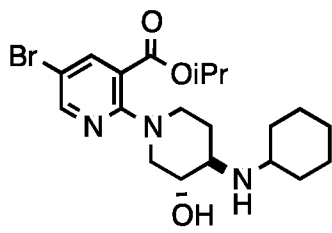
132



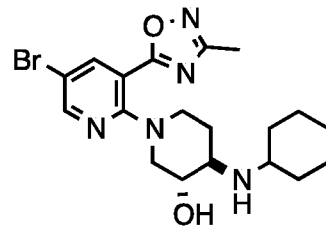
133



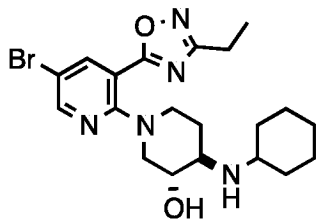
134



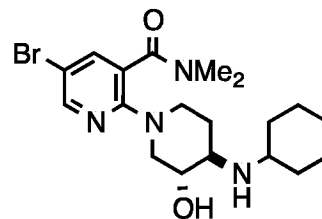
135



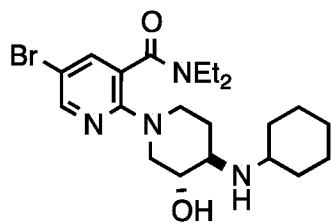
136



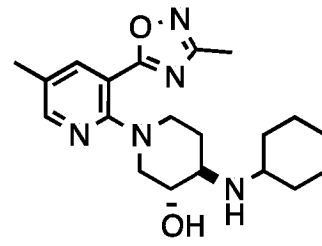
137



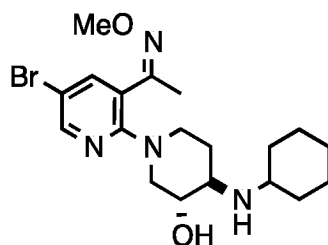
138



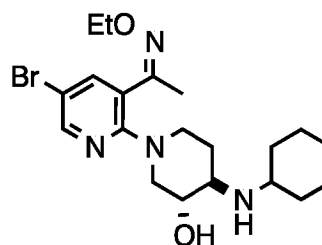
139



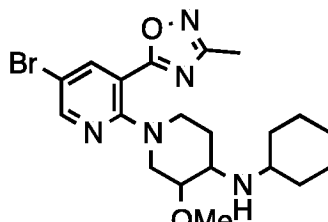
140



141

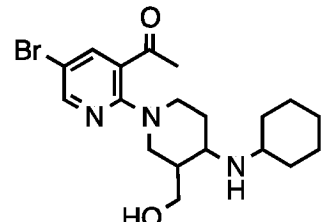


142



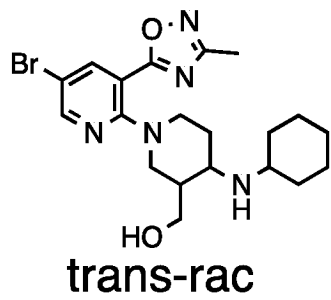
**cis-rac**

143

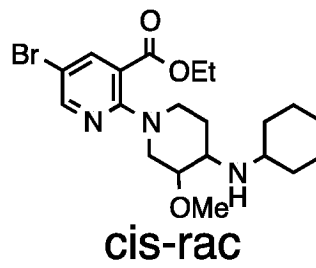


**trans-rac**

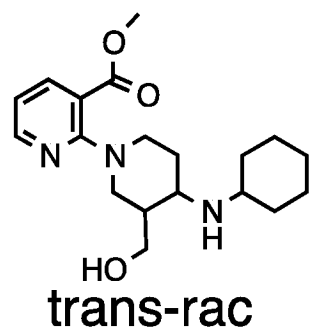
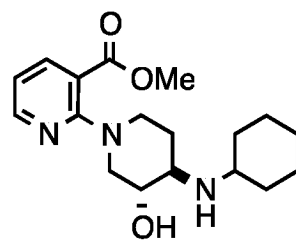
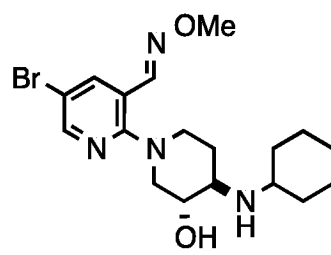
144



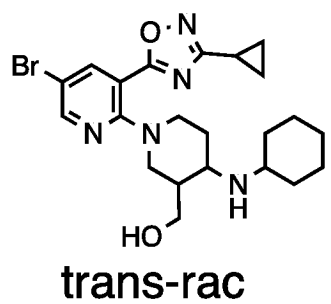
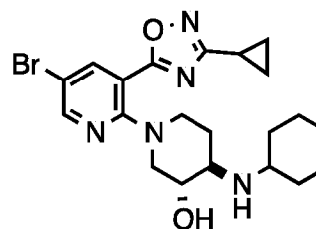
145



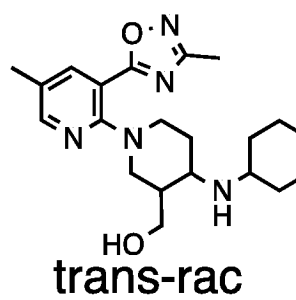
146



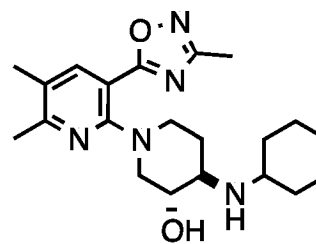
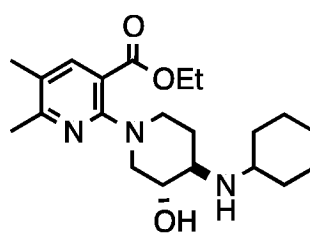
149

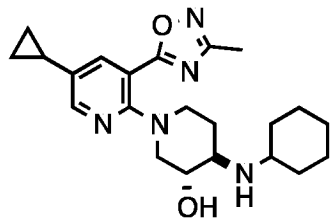


151

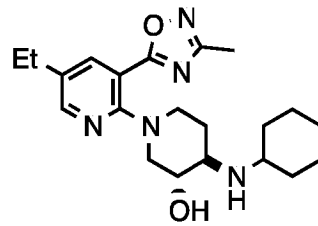


152

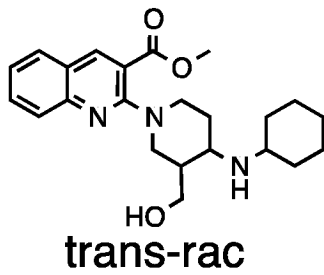




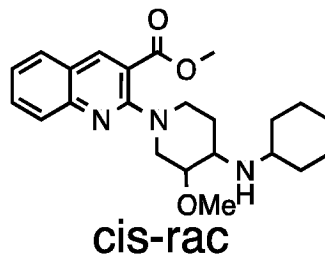
155



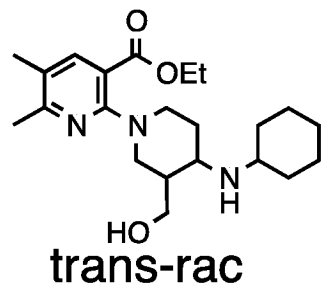
156



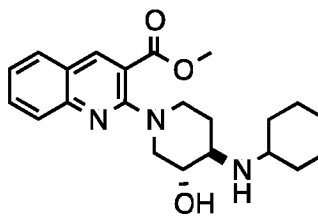
157



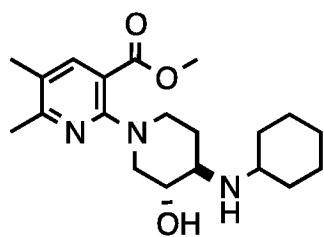
158



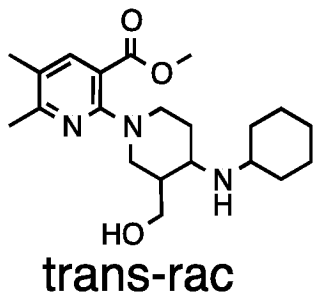
159



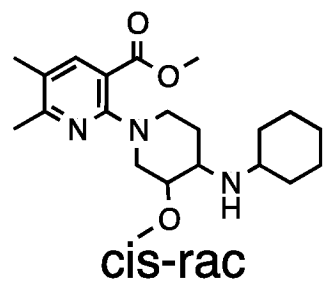
160



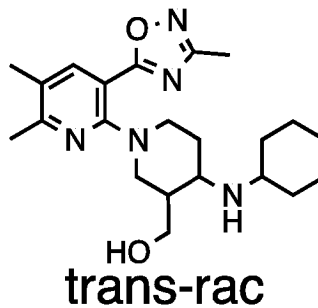
161



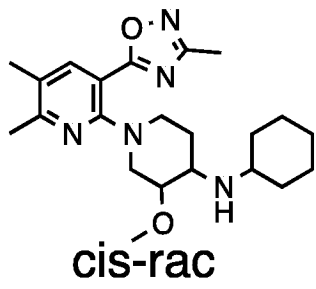
162



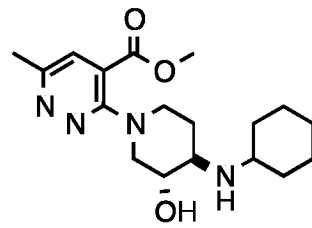
163



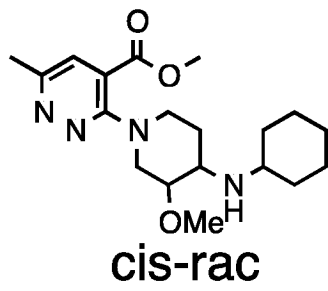
164



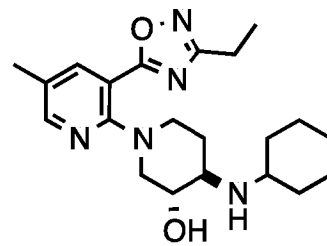
165



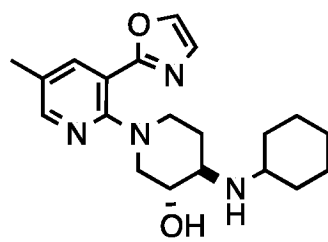
166



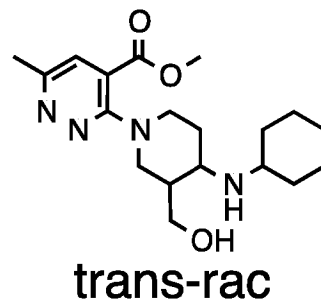
167



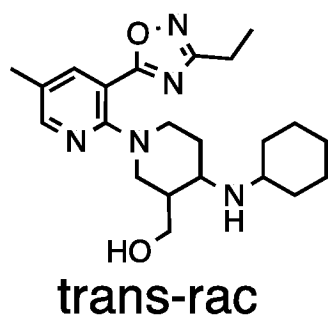
168



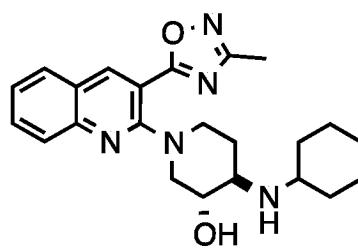
169



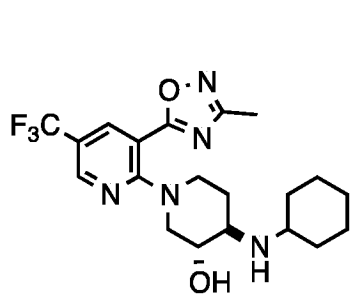
170



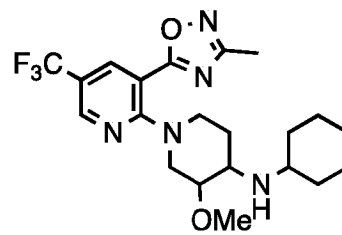
171



172

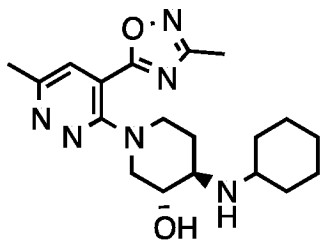


173

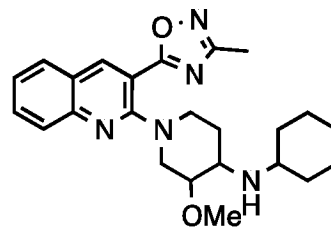


**cis-rac**

174

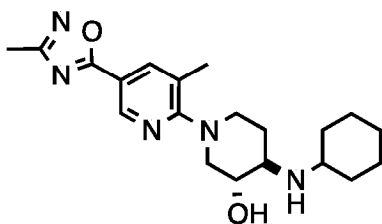


175

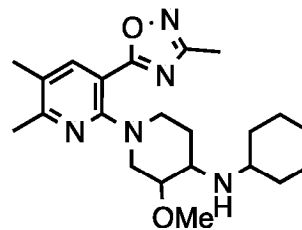


**cis-rac**

176

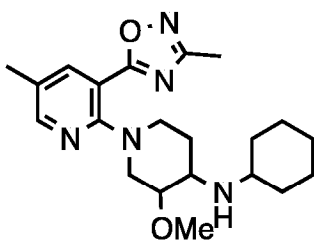


177



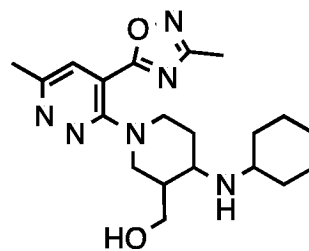
**trans-rac**

178



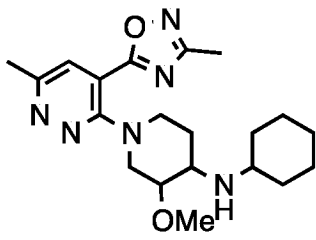
**cis-rac**

179



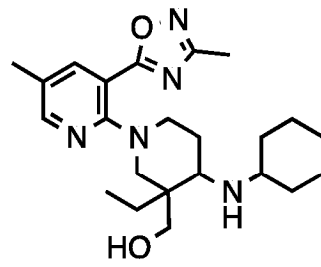
**trans rac**

180



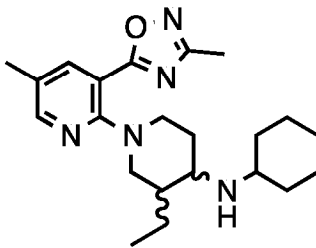
**trans rac**

181

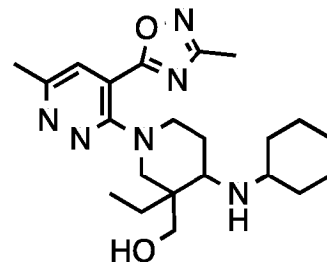


**rac**

182

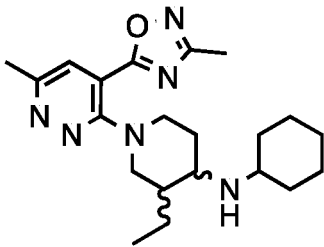


183

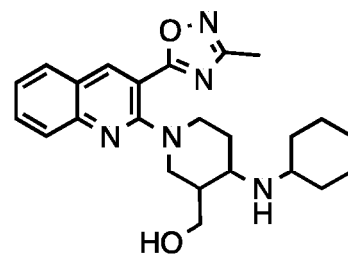


**rac**

184

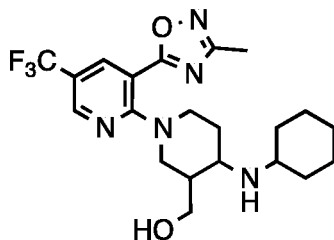


185



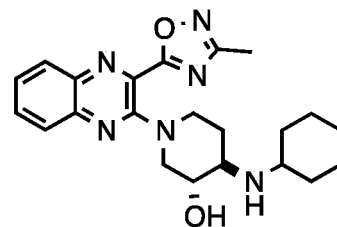
**trans-rac**

186



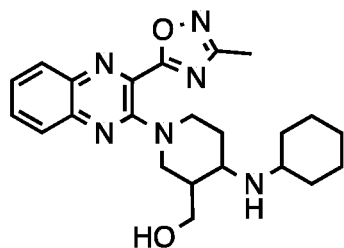
**trans-rac**

187



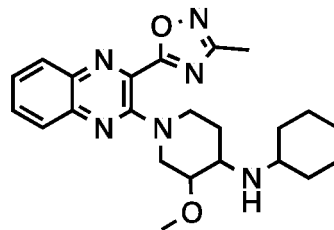
188





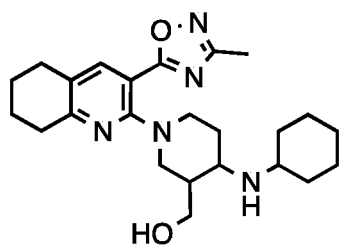
**trans-rac**

189



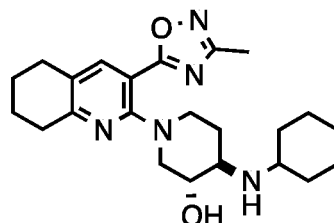
**cis-rac**

190

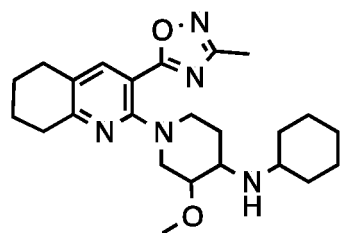


**trans-rac**

191

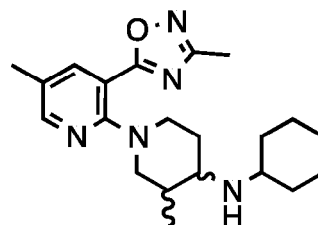


192

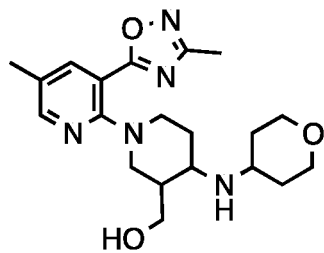


**cis-rac**

193

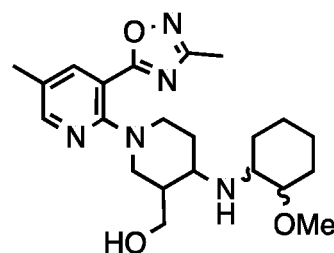


194



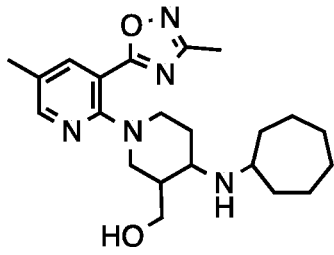
**trans-rac**

195



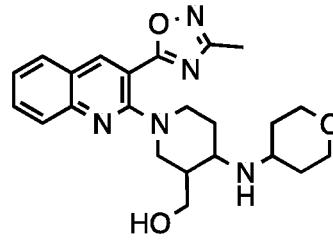
**trans-rac**

196



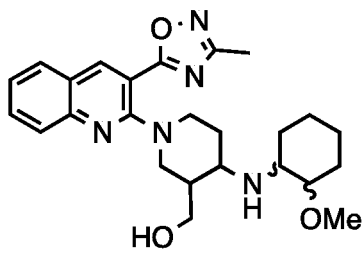
**trans-rac**

197



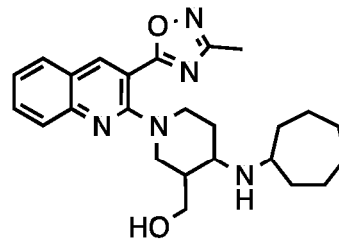
**trans-rac**

198



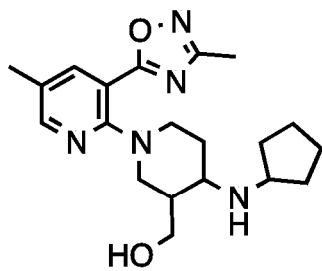
**trans-rac**

199



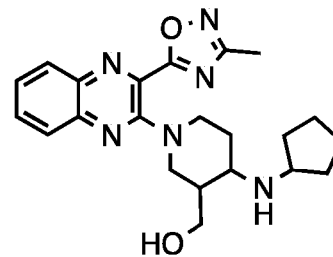
**trans-rac**

200



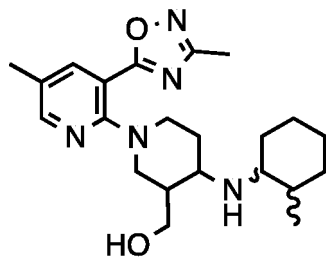
**trans-rac**

201



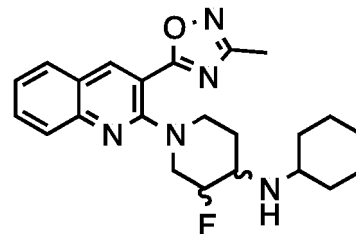
**trans-rac**

202

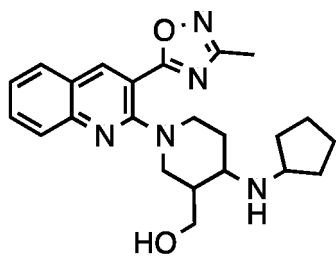


**trans-rac**

203

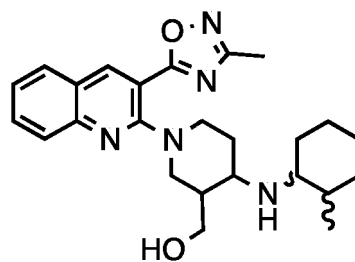


204



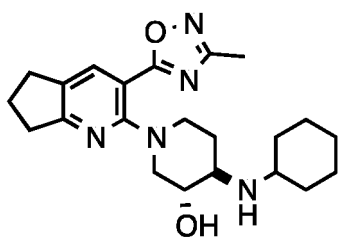
**trans-rac**

205

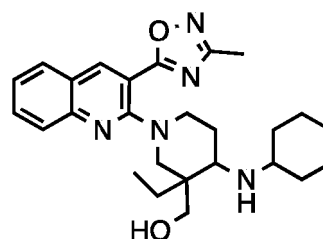


**trans-rac**

206

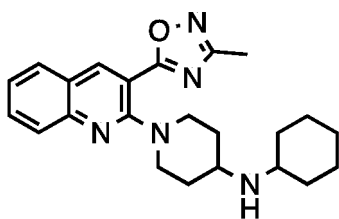


207

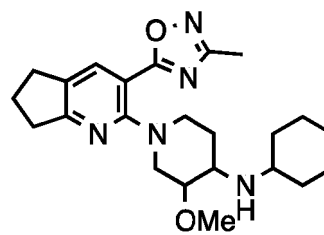


**rac**

208

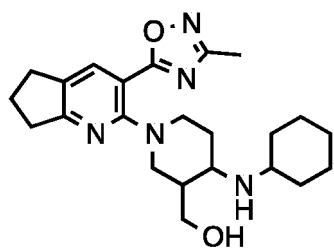


209



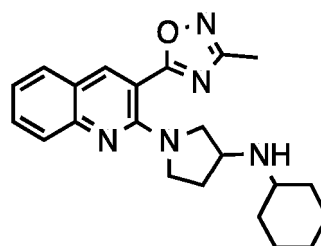
**cis-rac**

210

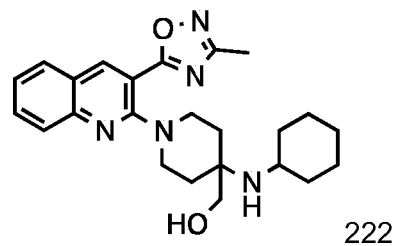
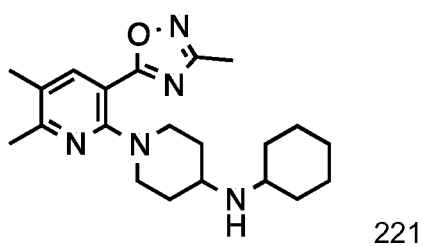
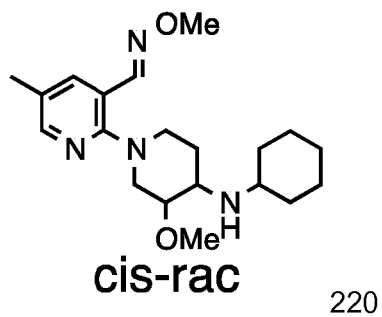
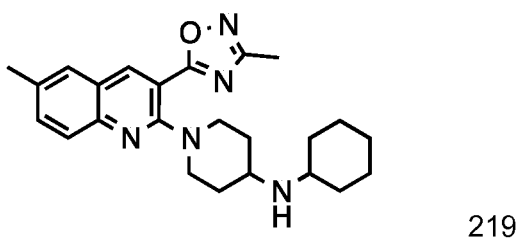
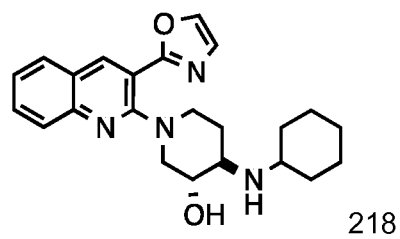
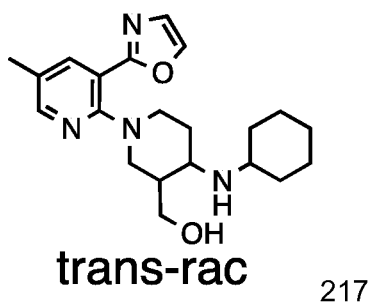
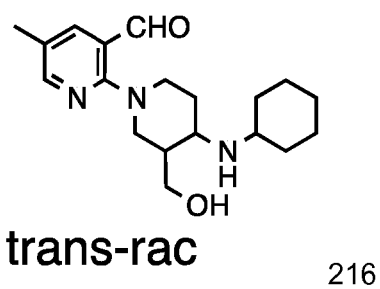
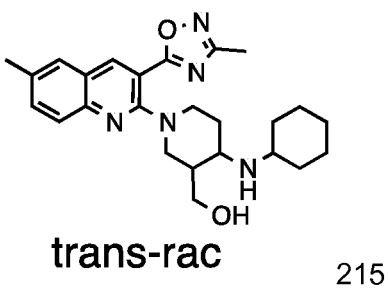
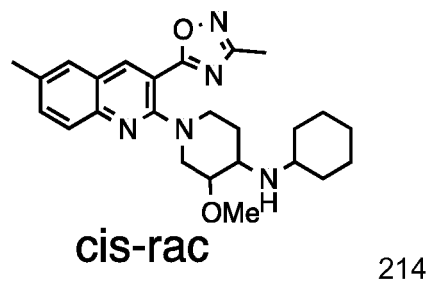
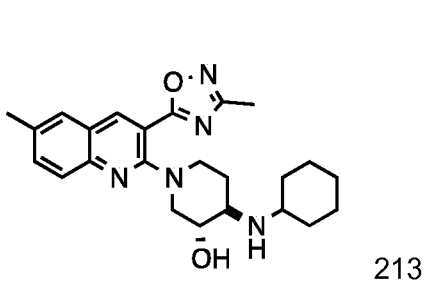


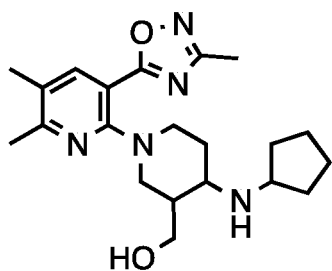
**trans-rac**

211



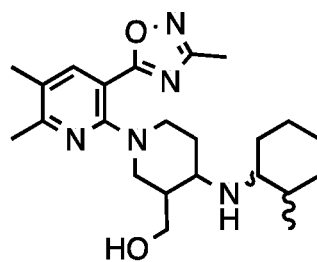
212





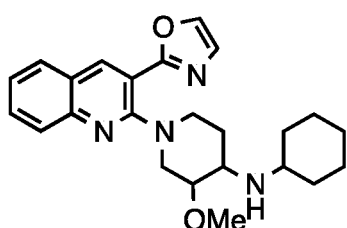
**trans-rac**

223



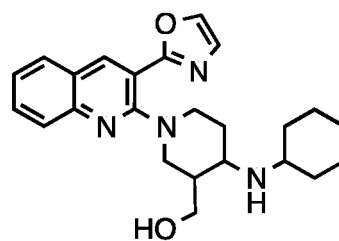
**trans-rac**

224



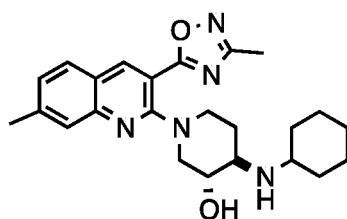
**cis-rac**

225

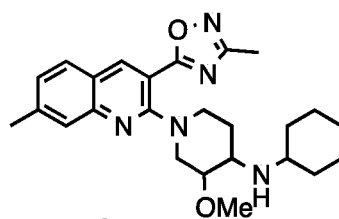


**trans-rac**

226

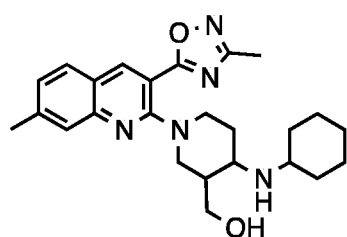


227



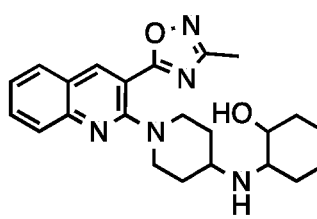
**cis-rac**

228



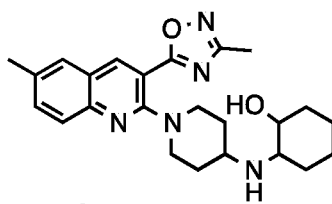
**trans-rac**

229



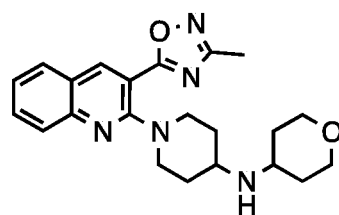
**trans-rac**

230

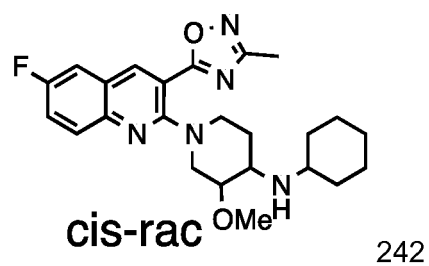
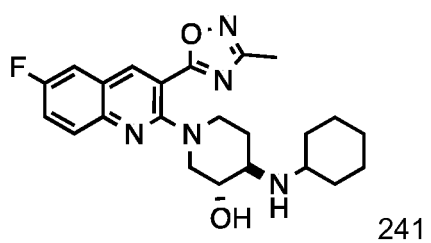
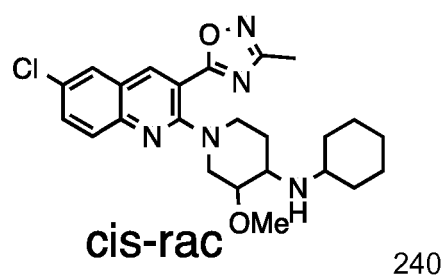
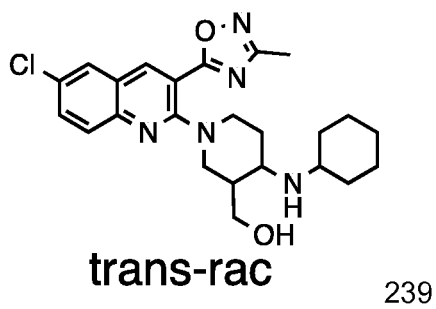
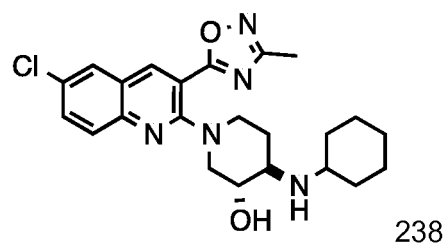
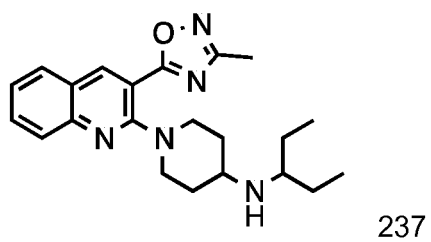
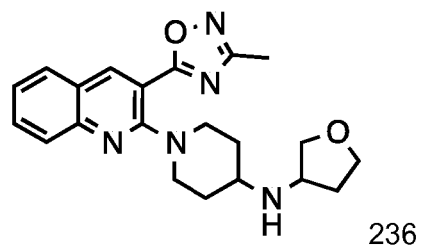
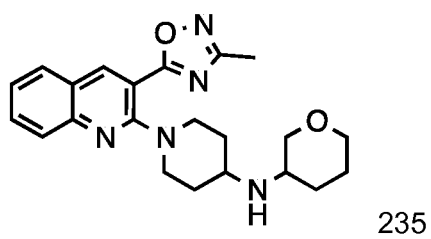
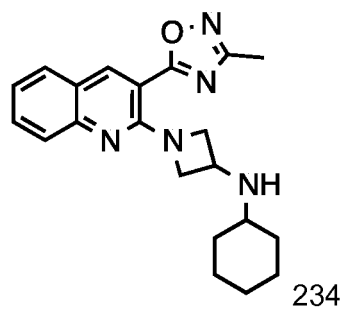
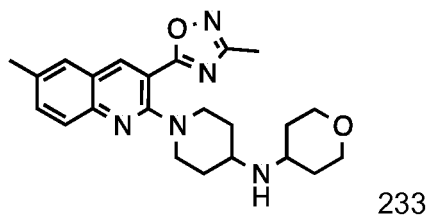


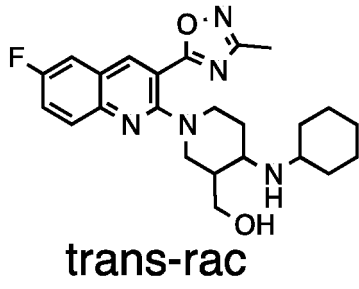
**trans-rac**

231

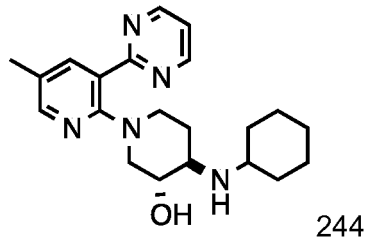


232

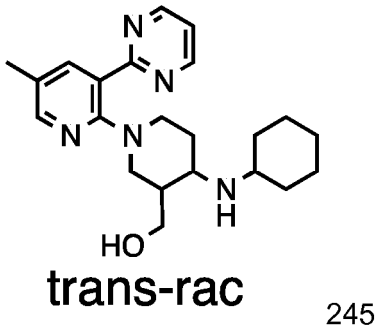




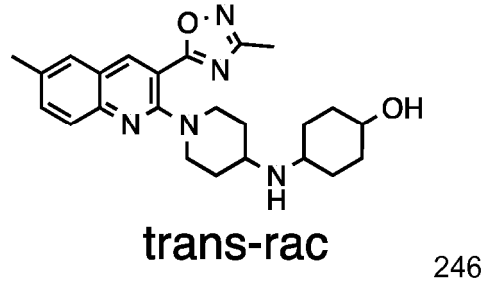
243



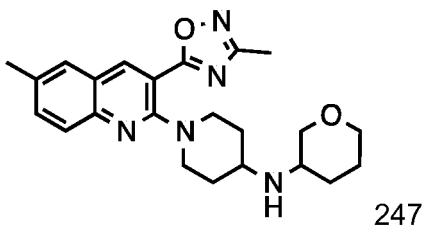
244



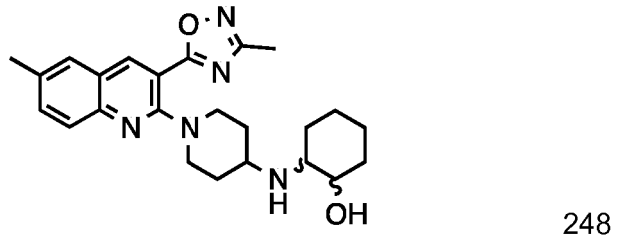
245



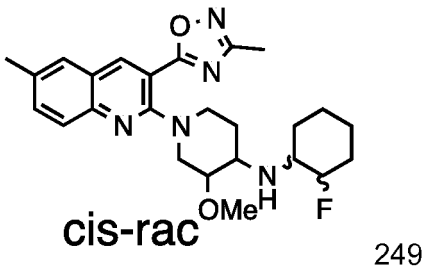
246



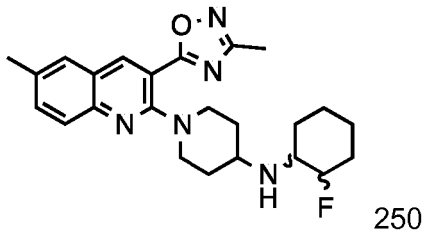
247



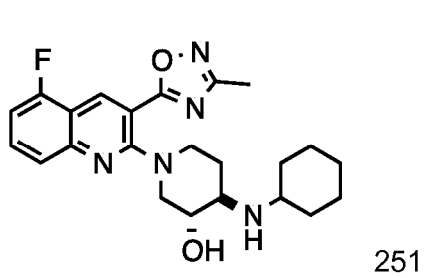
248



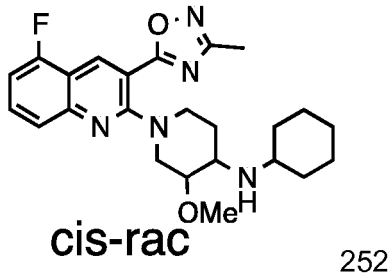
249



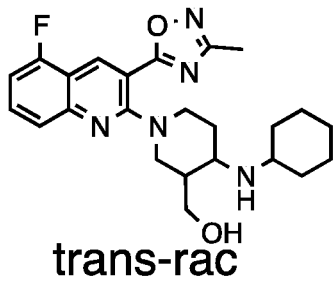
250



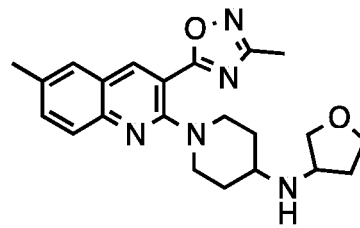
251



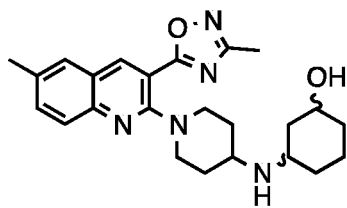
252



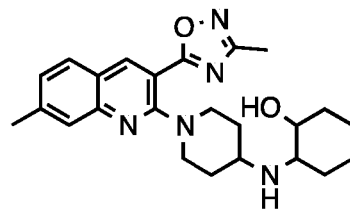
253



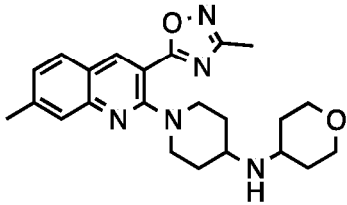
254



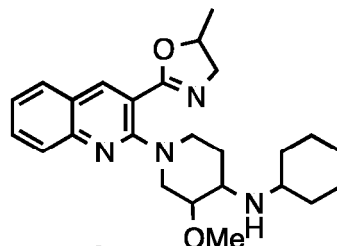
255



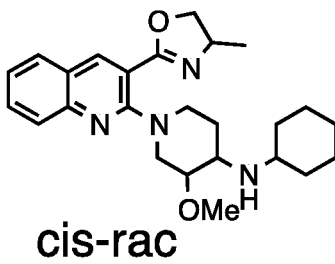
256



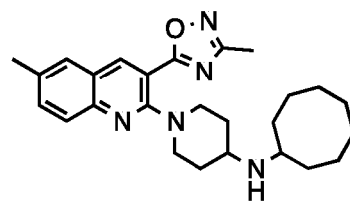
257



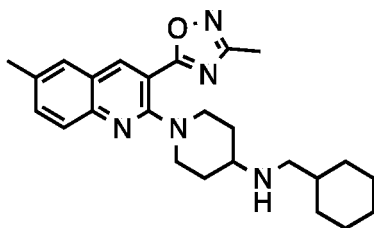
258



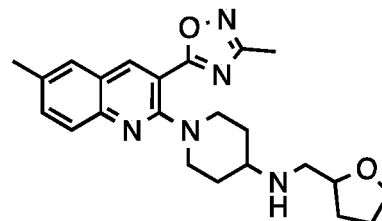
259



260

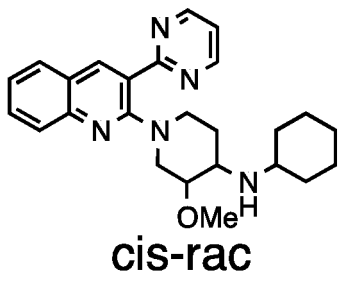


261

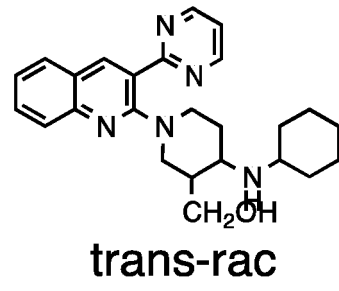


262

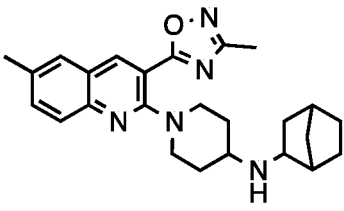




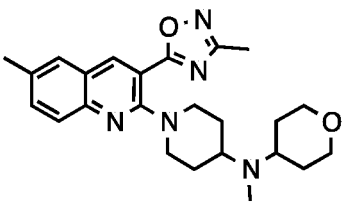
263



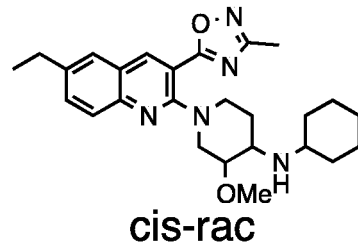
264



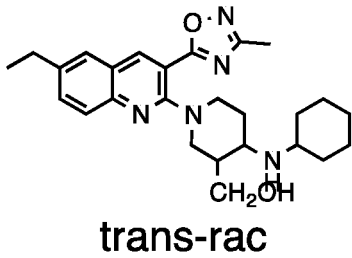
265



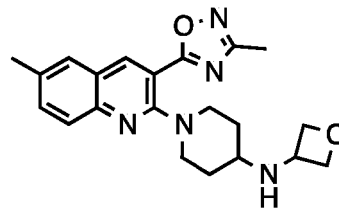
267



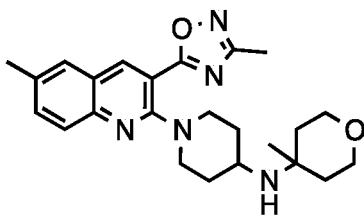
268



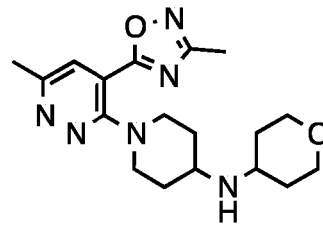
269



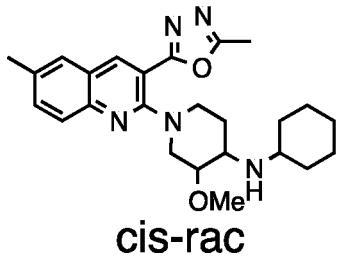
270



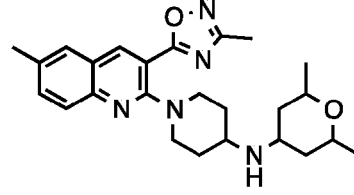
271



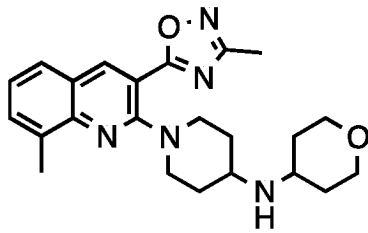
272



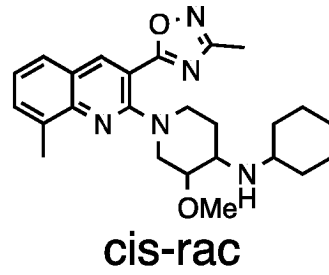
273



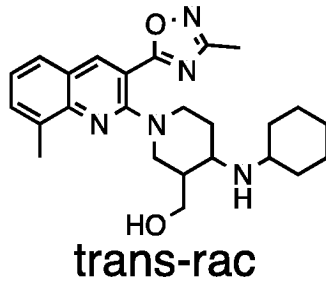
274



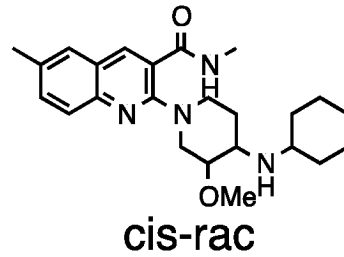
275



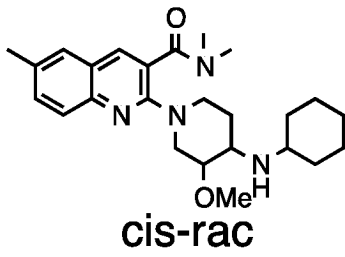
276



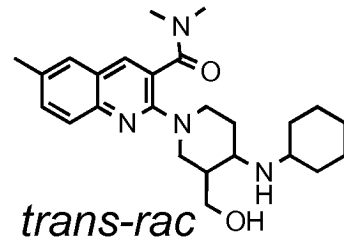
277



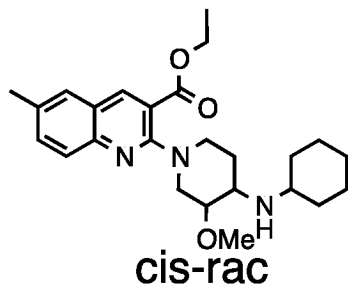
278



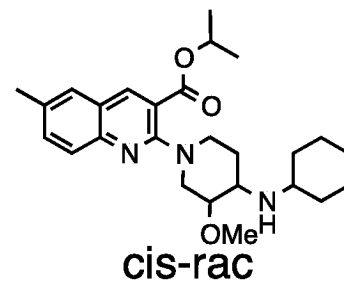
279



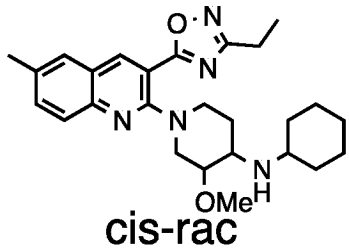
280



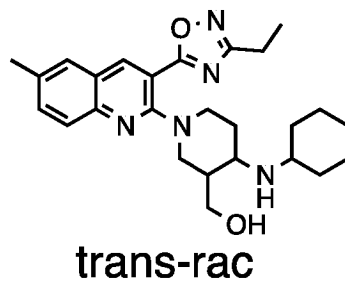
281



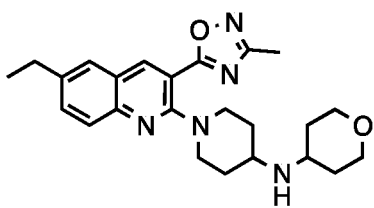
282



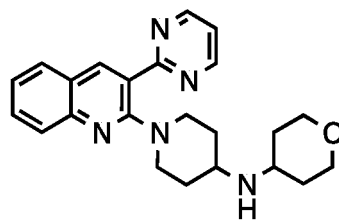
283



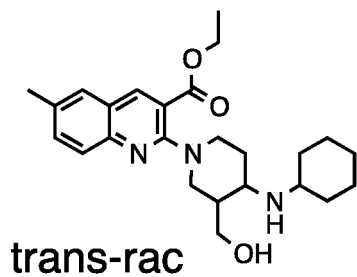
284



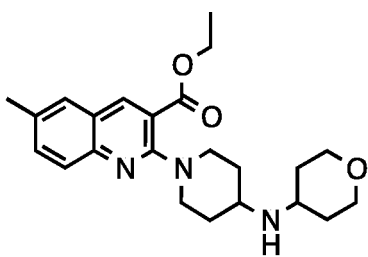
285



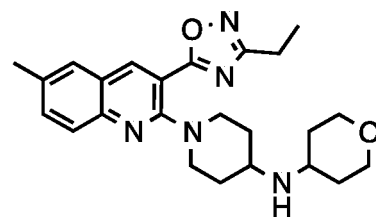
286



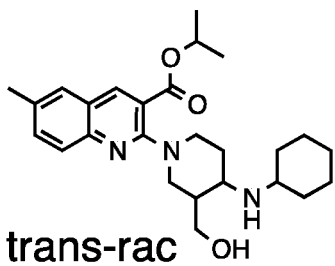
288



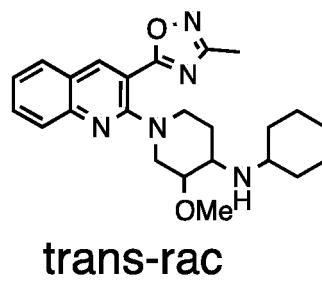
289



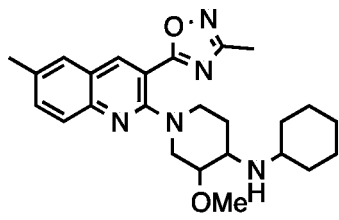
290



291

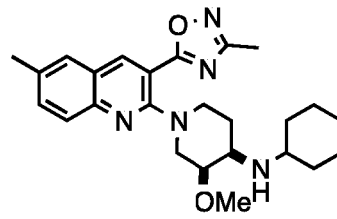


292

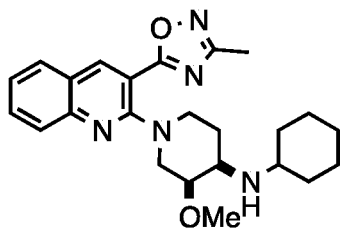


**trans-rac**

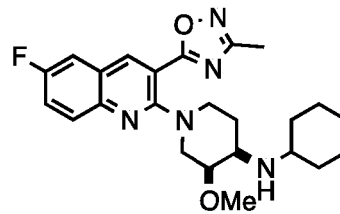
293



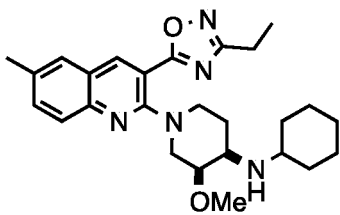
294



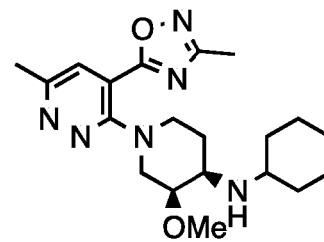
295



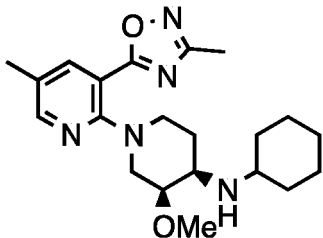
296



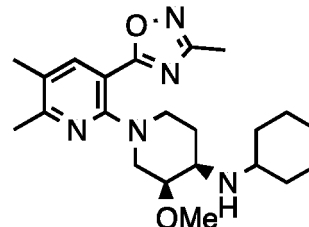
297



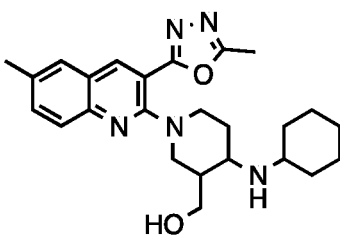
298



299

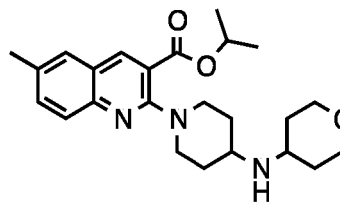


300

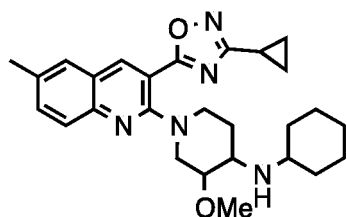


**trans-rac**

301

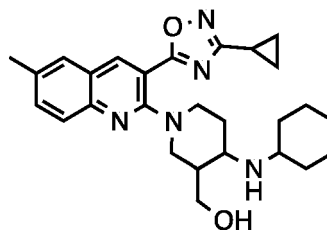


302



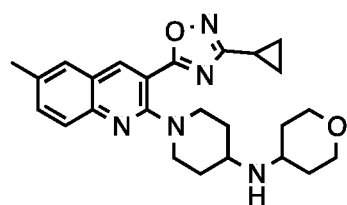
**cis-rac**

303

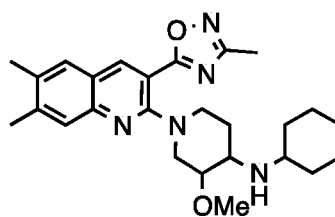


**trans-rac**

304

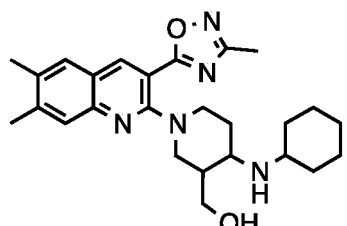


305



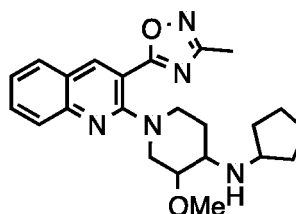
**cis-rac**

306



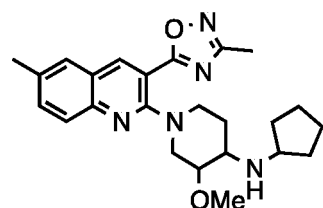
**trans-rac**

307



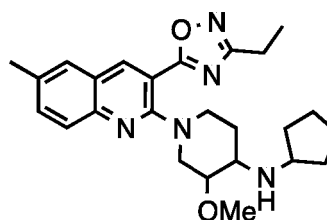
**cis-rac**

308



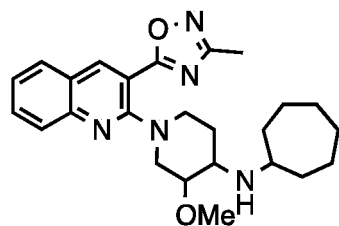
**cis-rac**

309



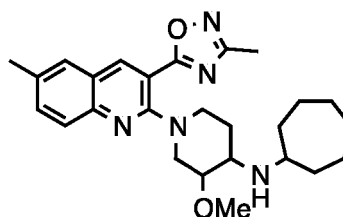
**cis-rac**

310



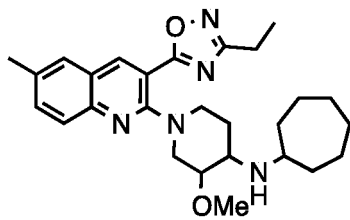
**cis-rac**

311



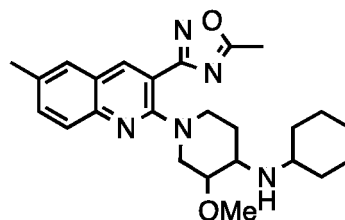
**cis-rac**

312



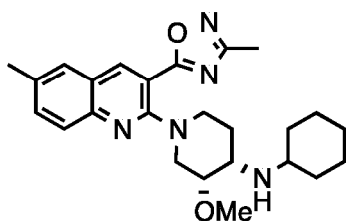
**cis-rac**

313

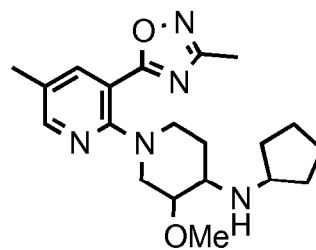


**cis-rac**

314

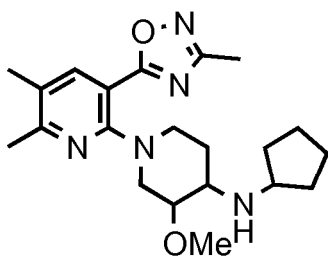


315



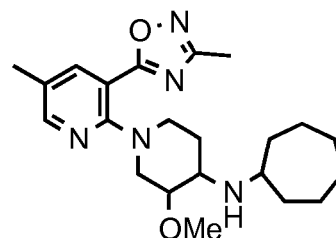
**cis-rac**

316



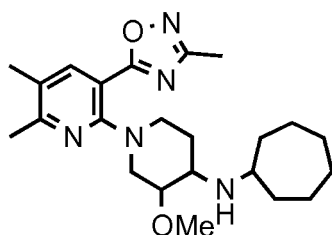
**cis-rac**

317



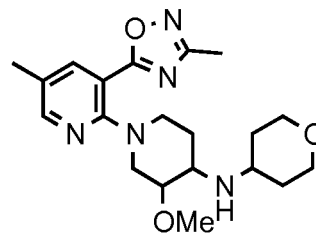
**cis-rac**

318



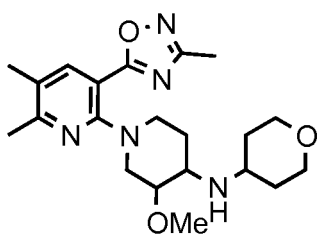
**cis-rac**

319



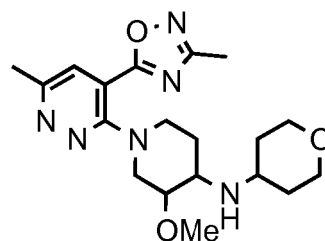
**cis-rac**

320



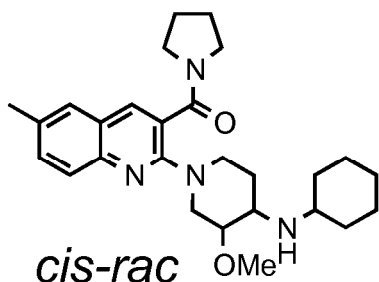
*cis-rac*

321



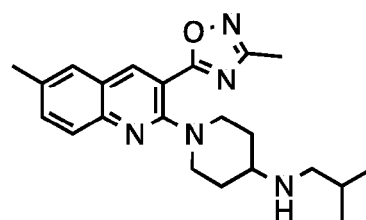
*cis-rac*

322

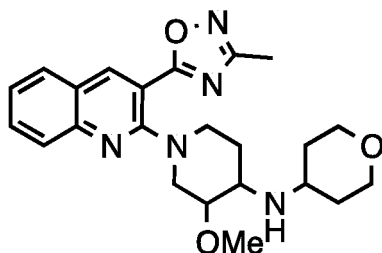


*cis-rac*

323

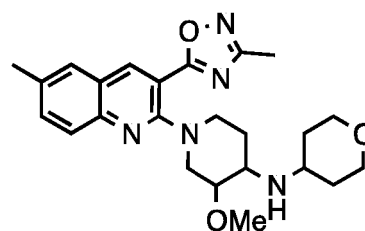


324



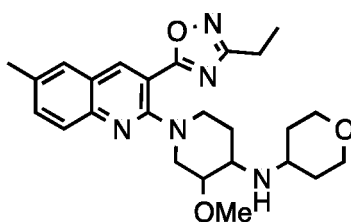
*cis-rac*

325



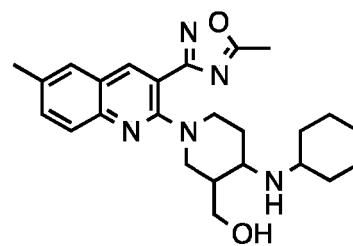
*cis-rac*

326



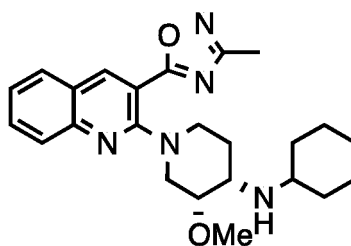
*cis-rac*

327

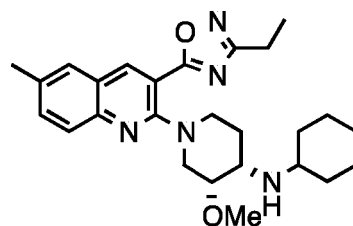


*trans-rac*

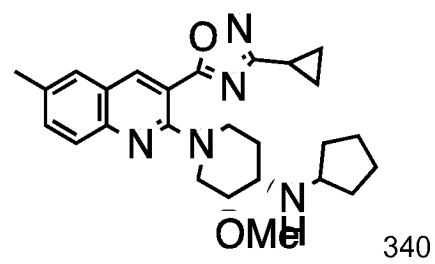
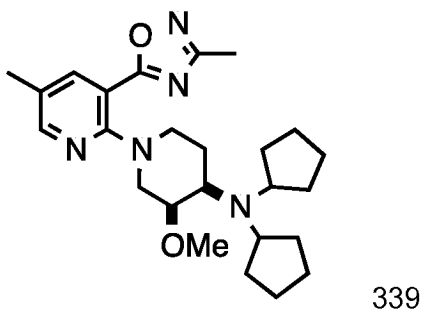
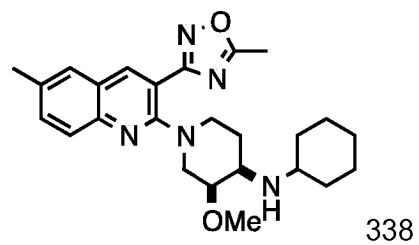
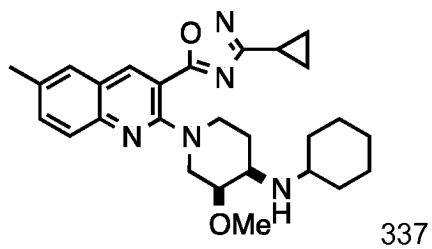
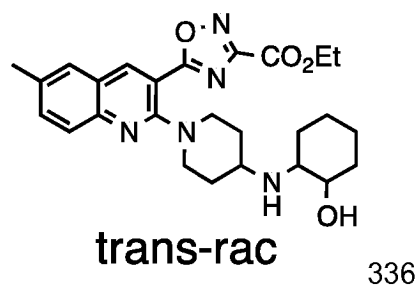
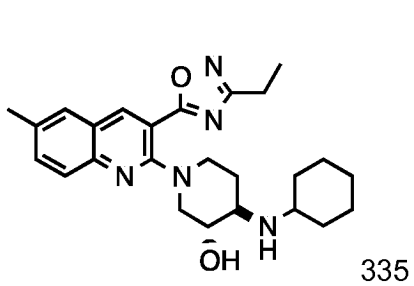
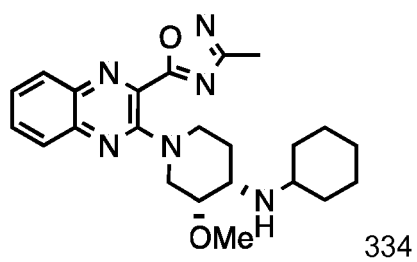
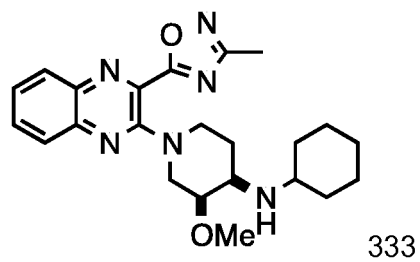
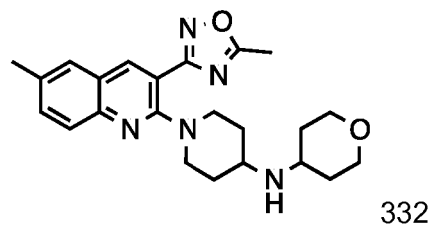
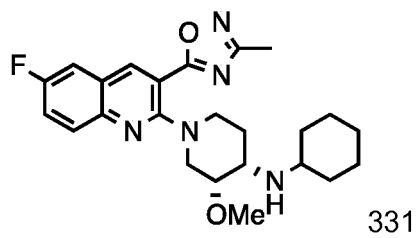
328



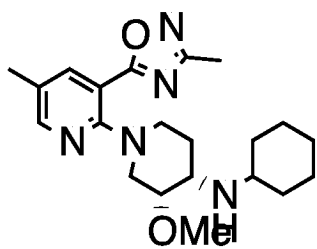
329



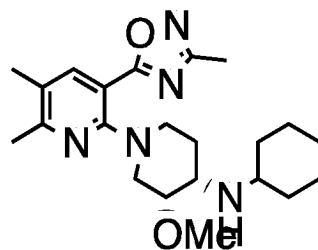
330



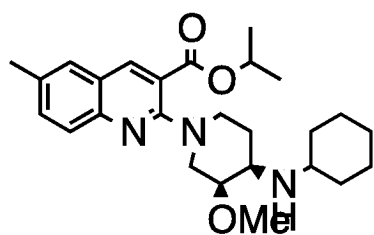




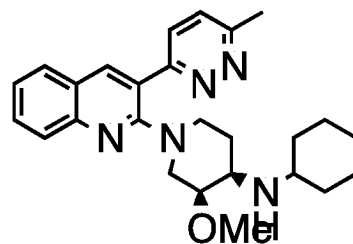
341



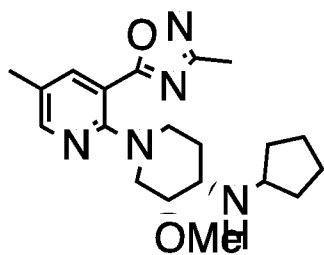
342



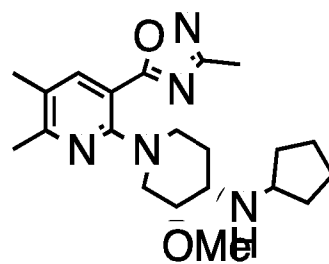
343



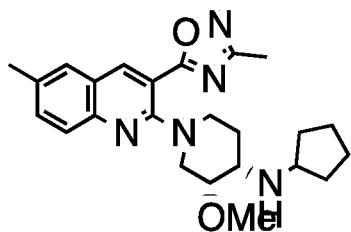
344



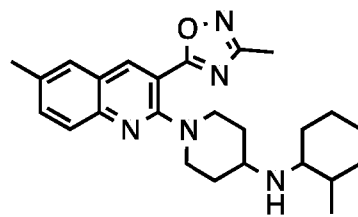
345



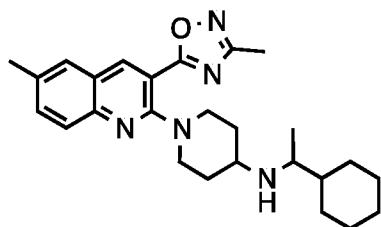
346



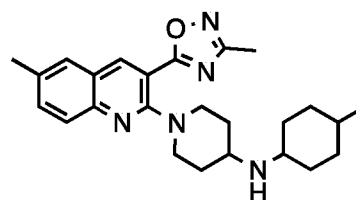
347



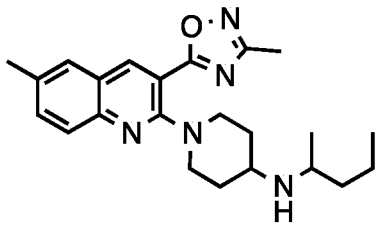
348



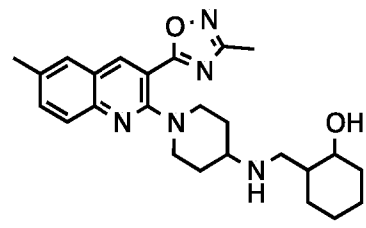
349



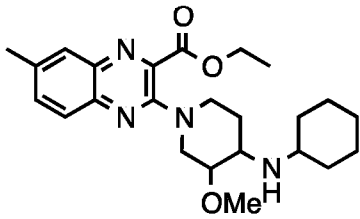
350



351

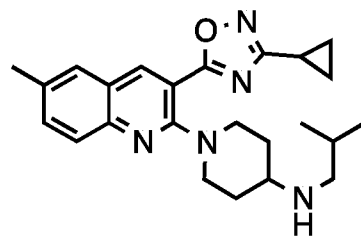


352

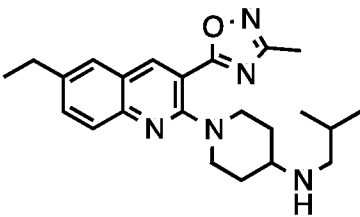


**cis-rac**

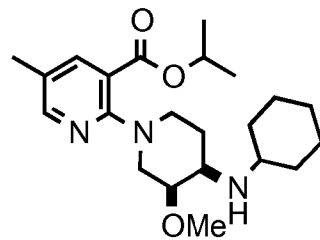
353



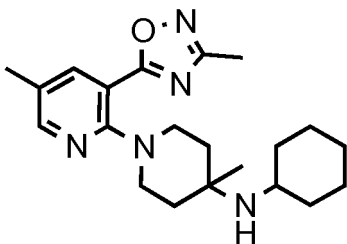
354



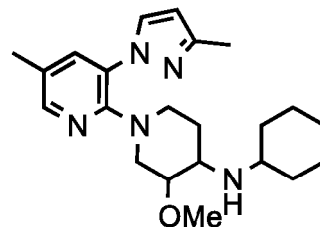
355



356

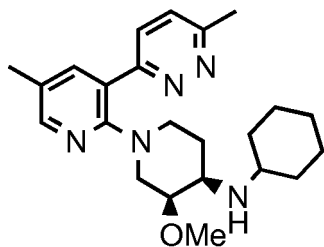


357

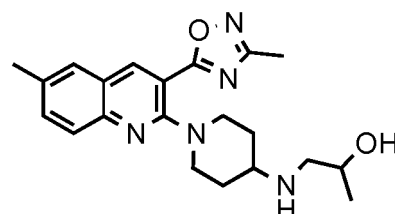


**cis-rac**

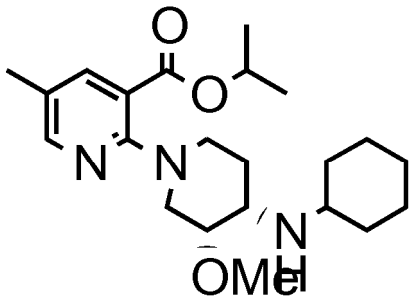
358



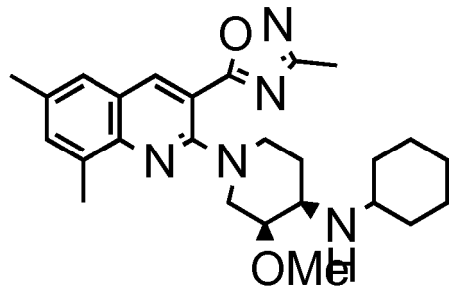
359



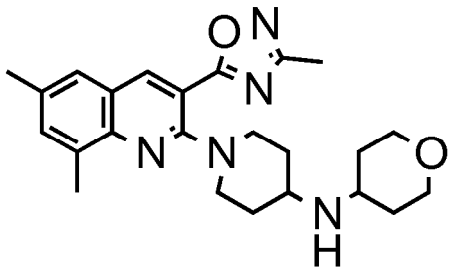
360



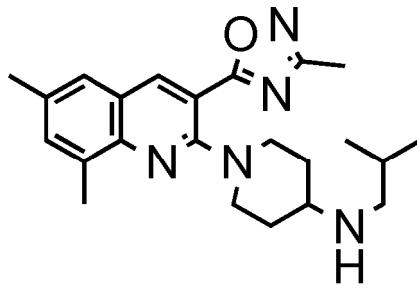
361



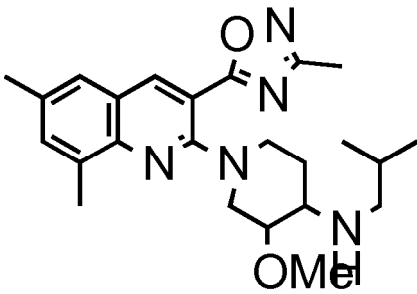
362



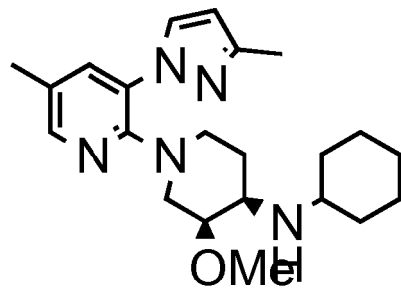
363



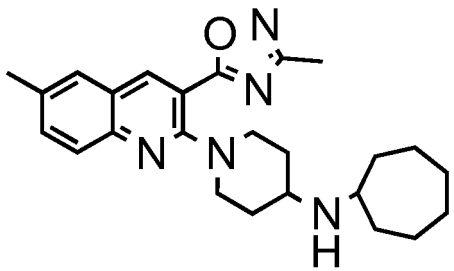
364



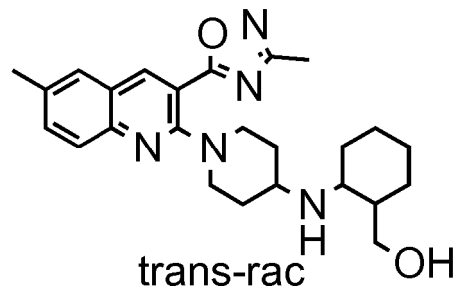
365



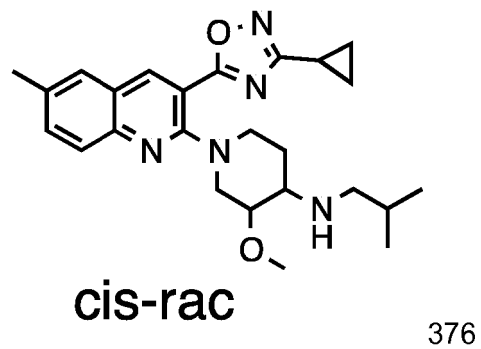
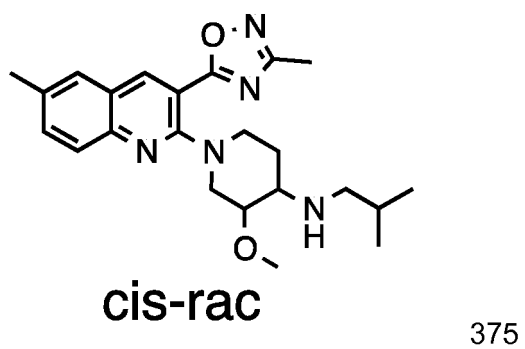
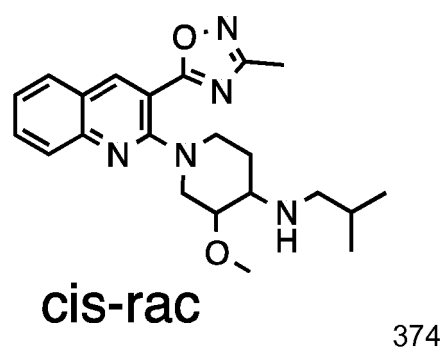
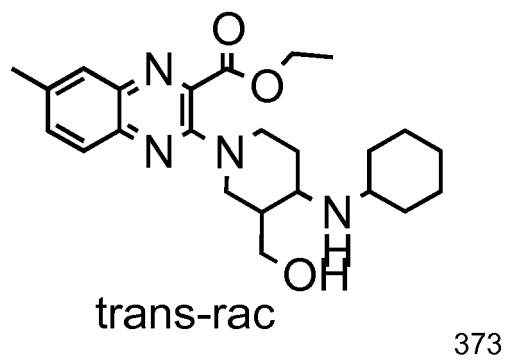
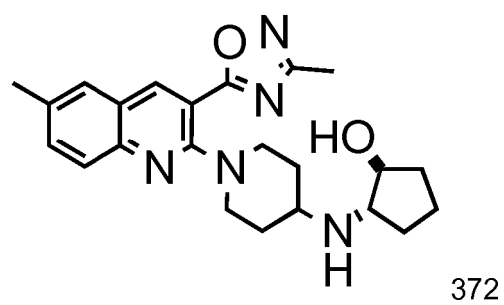
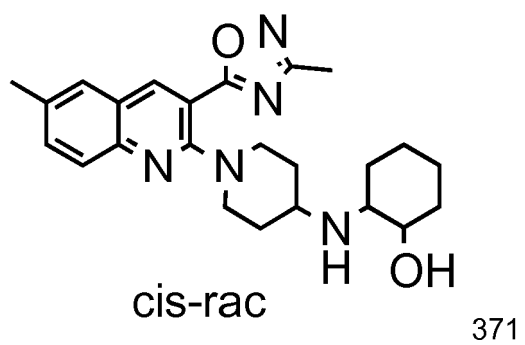
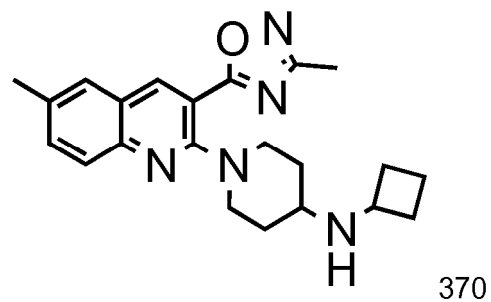
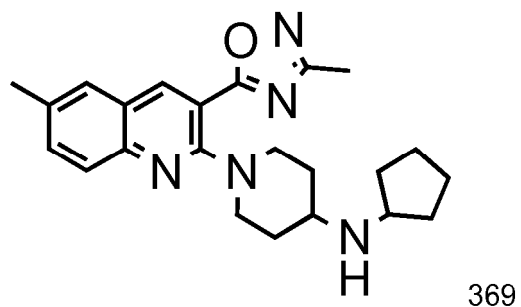
366

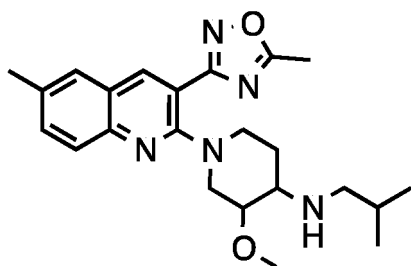


367



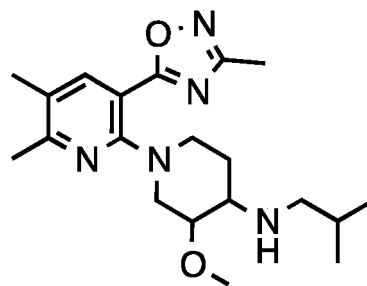
trans-rac 368





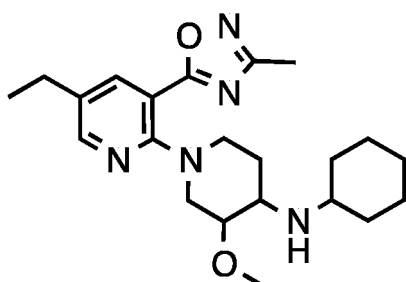
**cis-rac**

377



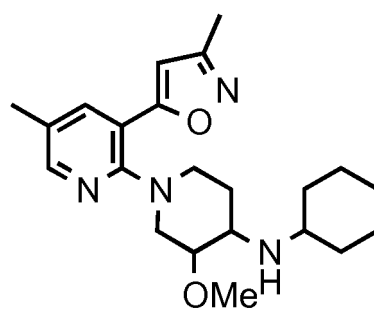
**cis-rac**

378



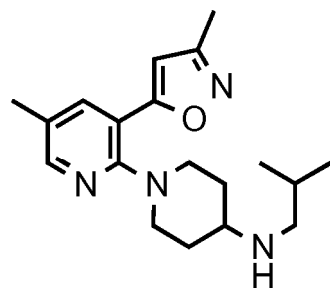
**cis-rac**

379

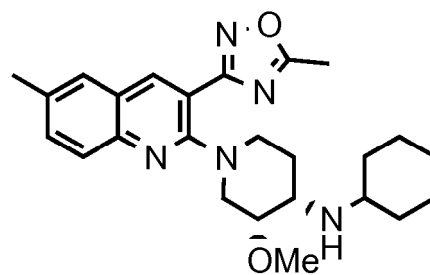


**cis-rac**

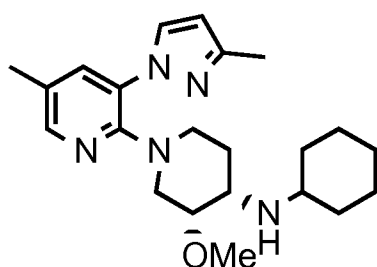
380



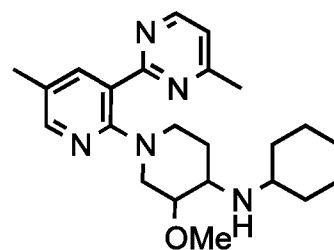
381



382

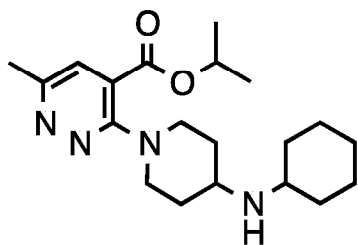


383

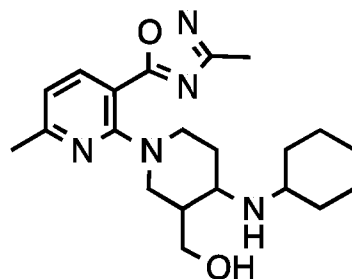


**cis-rac**

384

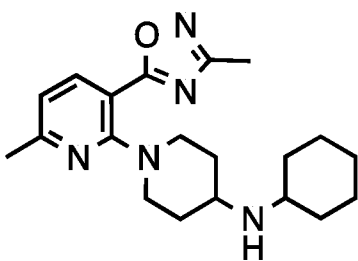


385

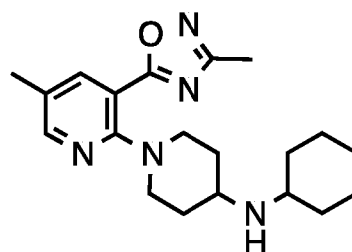


**trans-rac**

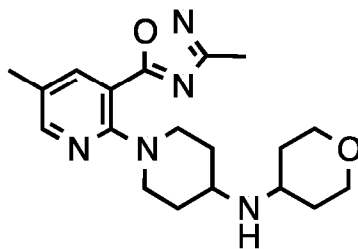
386



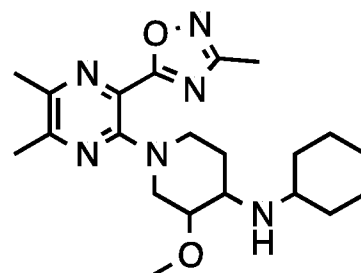
387



388

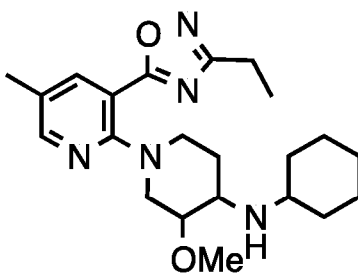


389



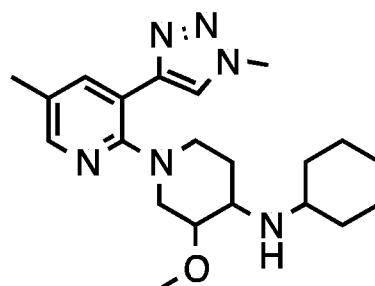
**cis-rac**

390



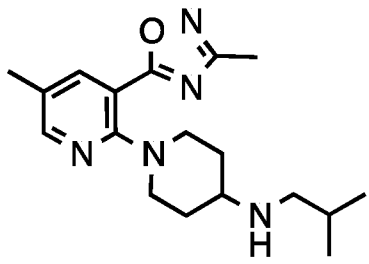
**cis-rac**

391

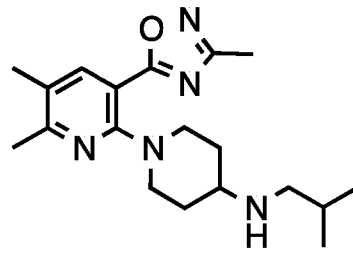


**cis-rac**

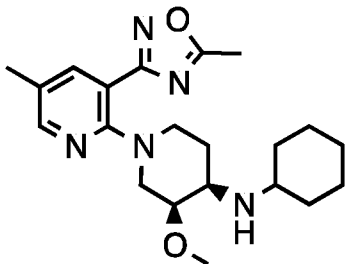
392



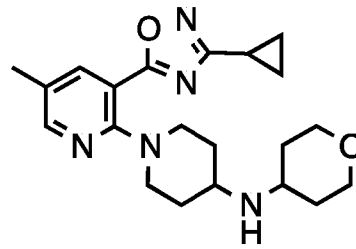
393



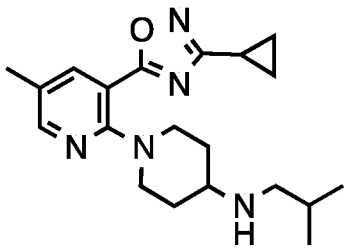
394



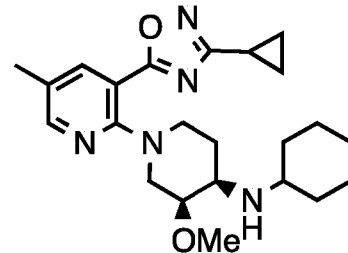
395



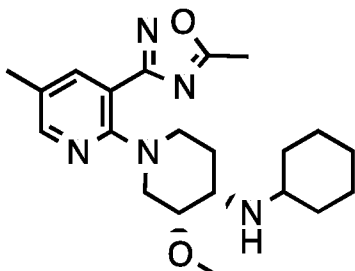
396



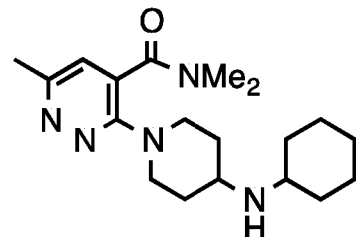
397



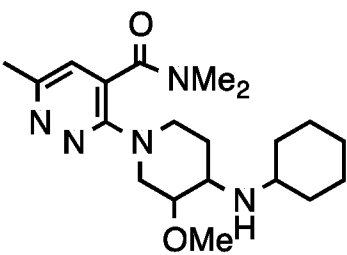
398



399

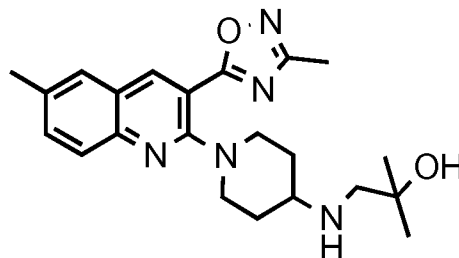


400

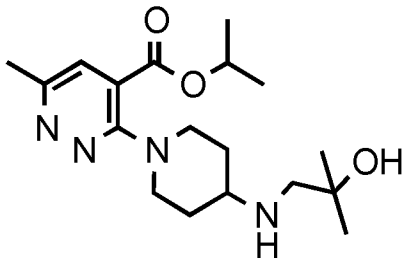


**cis-rac**

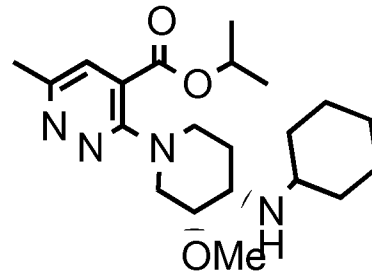
401



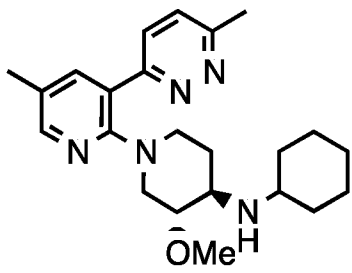
402



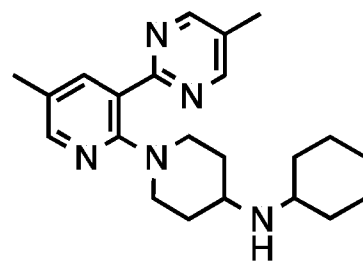
403



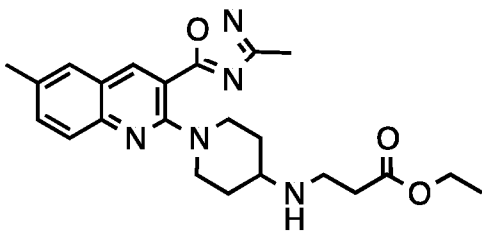
404



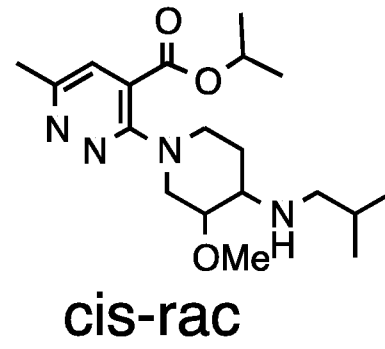
405



406

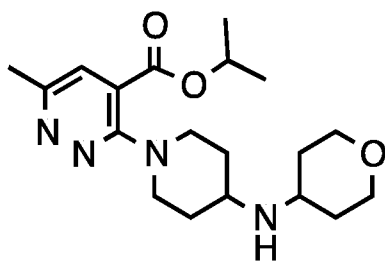


407

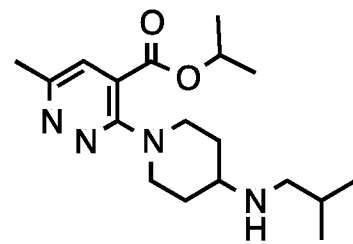


**cis-rac**

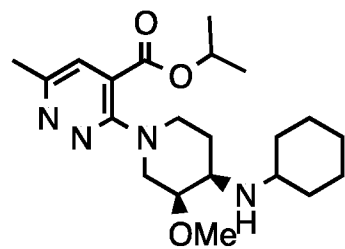
408



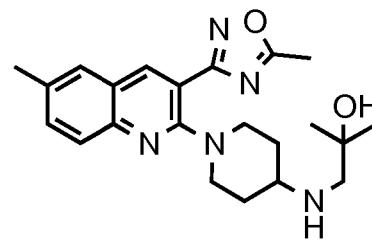
409



410

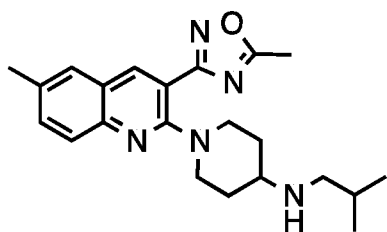


411

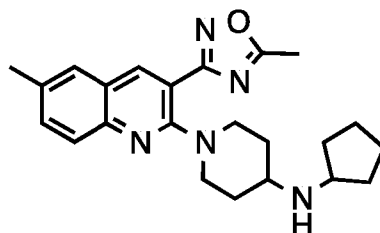


412

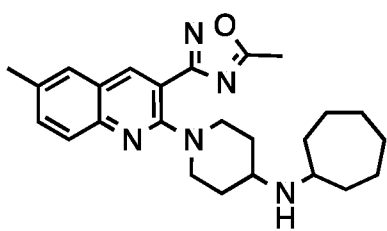




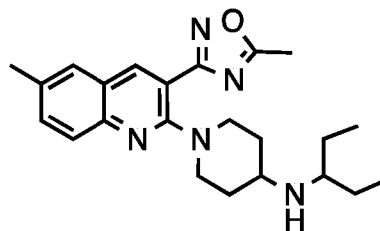
413



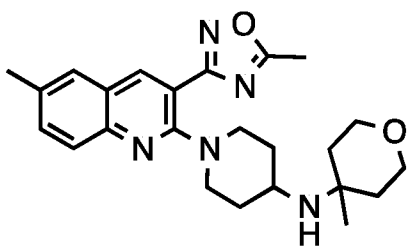
414



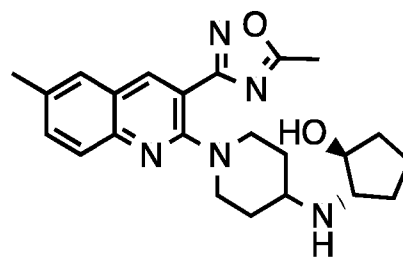
415



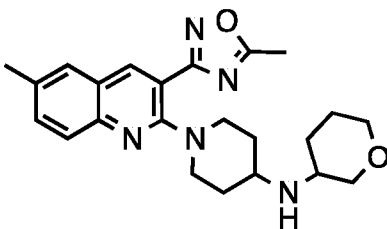
416



417

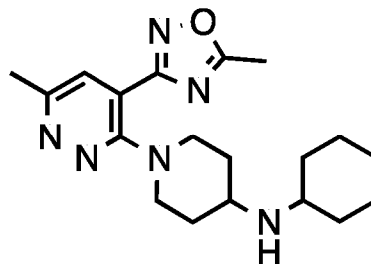


418

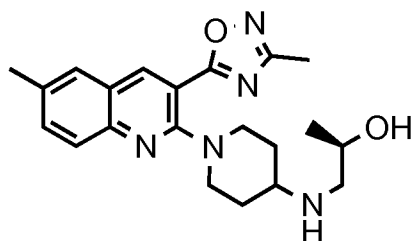


**rac**

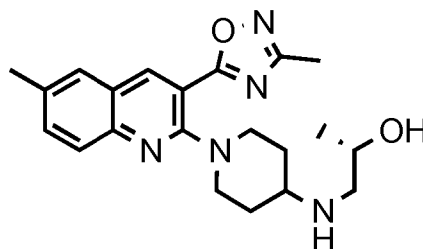
419



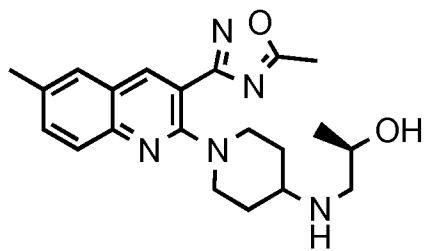
420



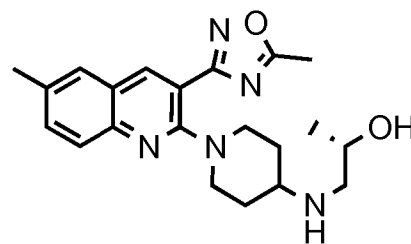
421



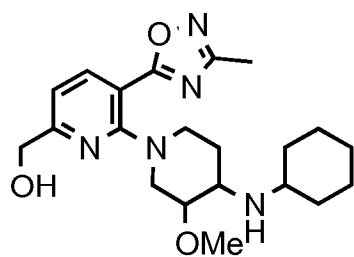
422



423

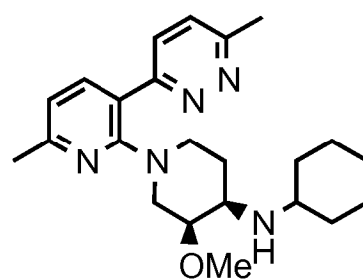


424

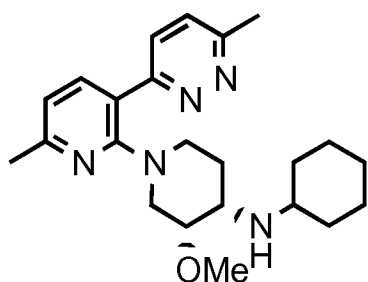


*cis-rac*

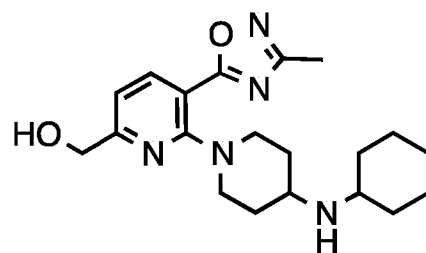
425



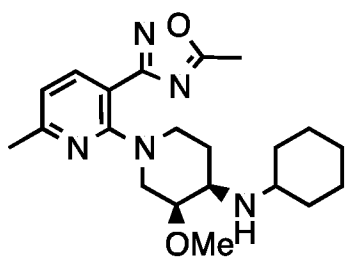
426



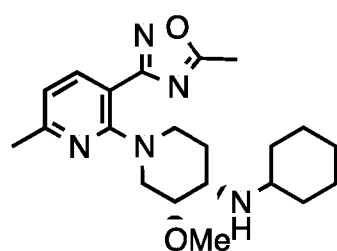
427



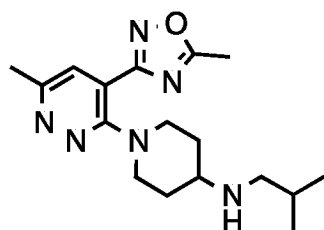
428



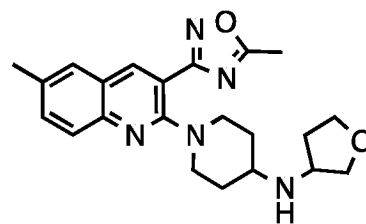
429



430

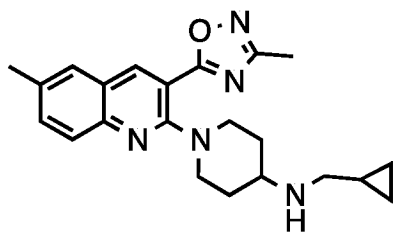


431

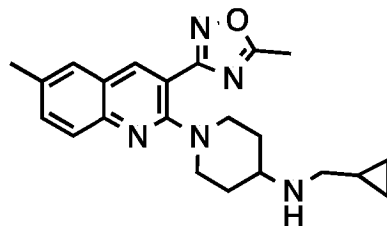


*rac*

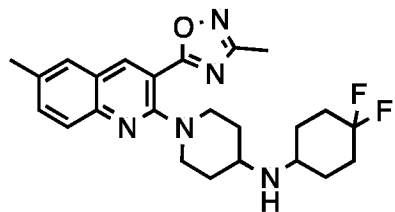
432



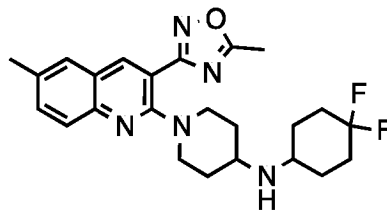
433



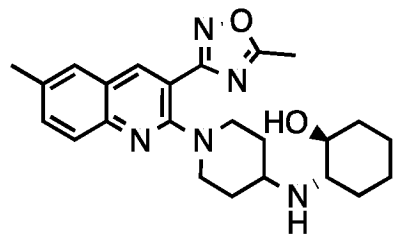
434



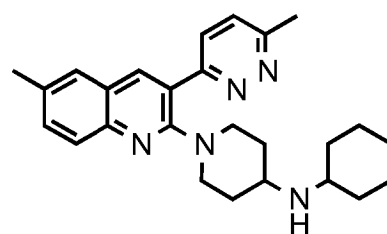
435



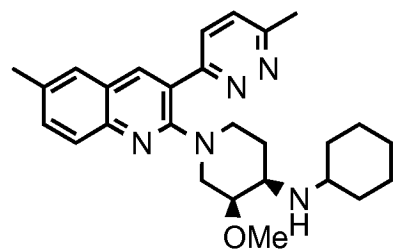
436



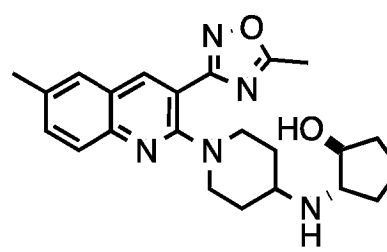
437



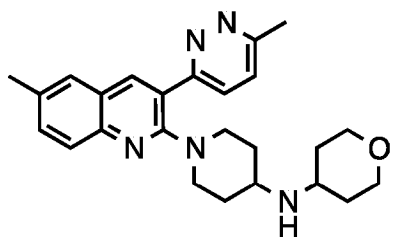
438



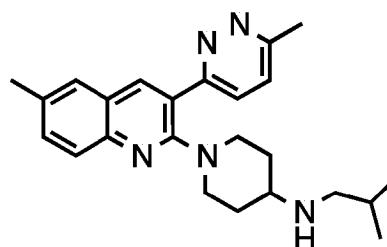
439



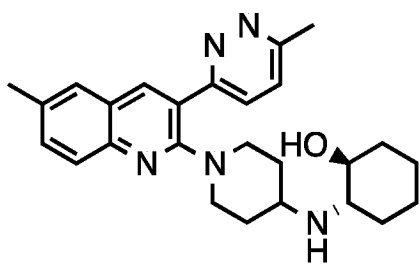
440



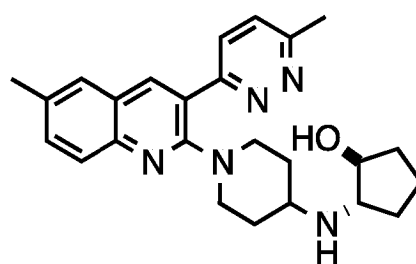
441



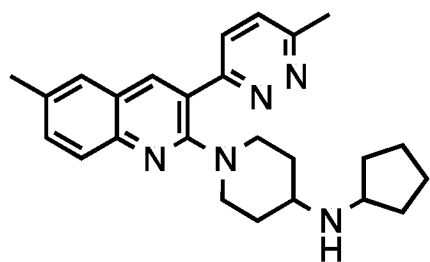
442



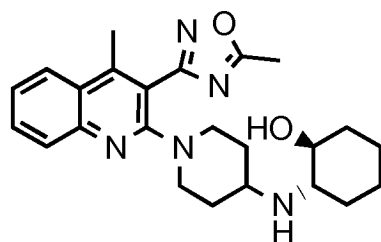
443



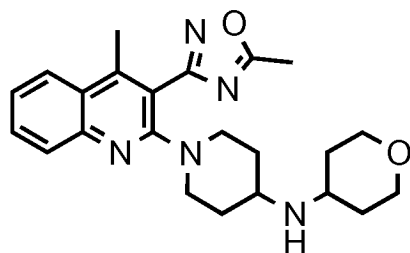
444



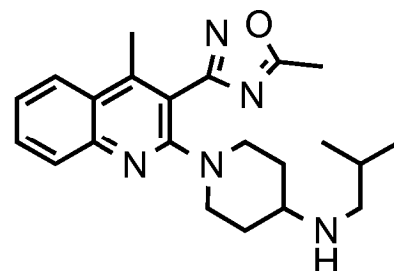
445



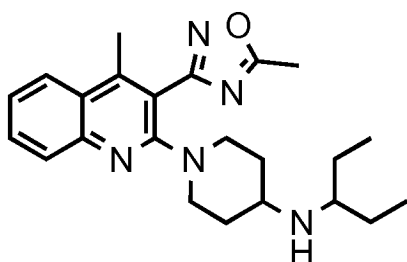
446



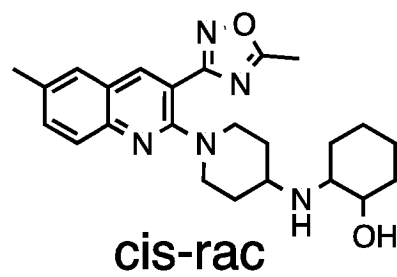
447



448

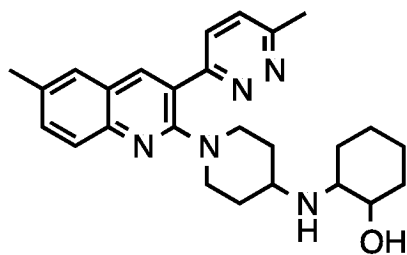


449



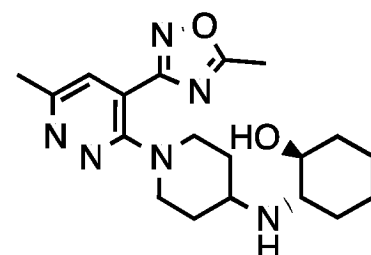
**cis-rac**

450

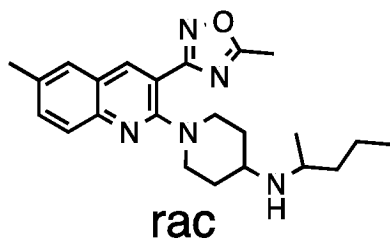


**cis-rac**

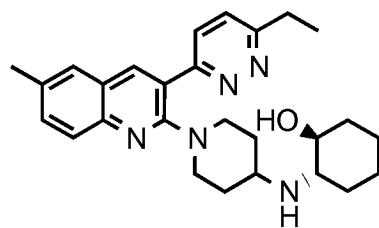
451



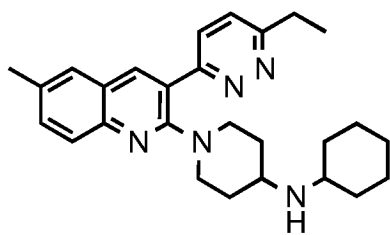
452



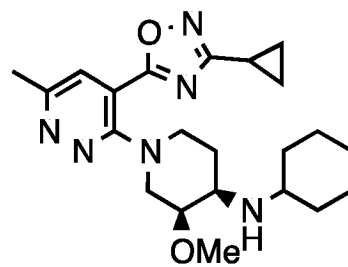
453



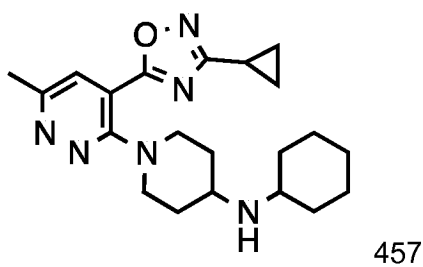
454



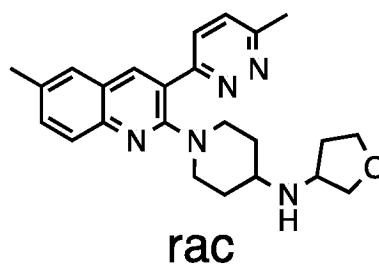
455



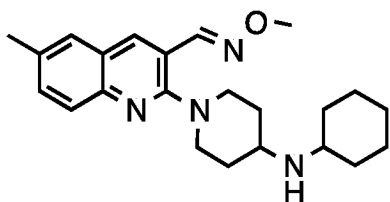
456



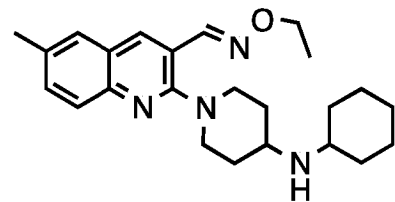
457



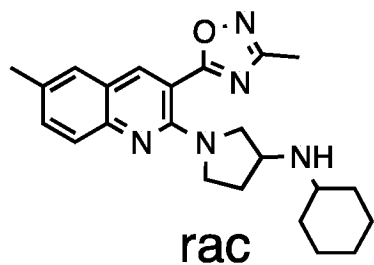
458



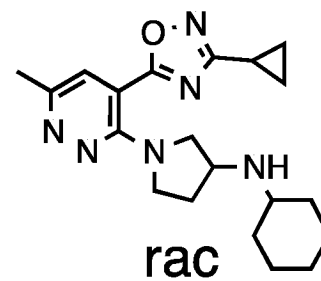
459



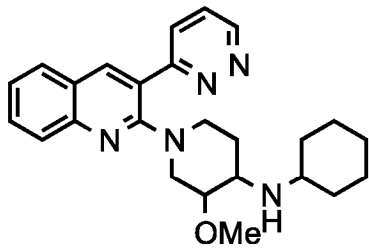
460



461

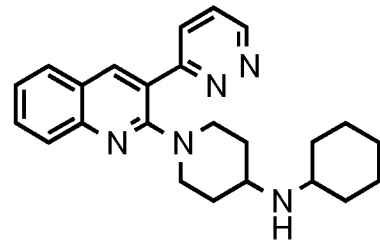


462

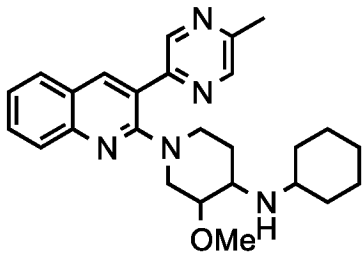


**cis-rac**

463

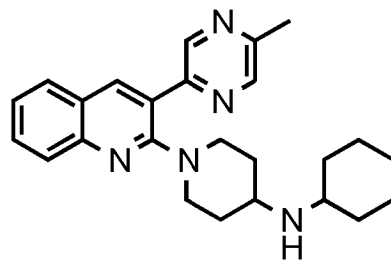


464

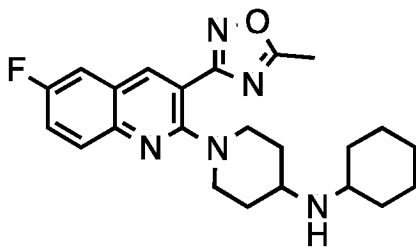


**cis-rac**

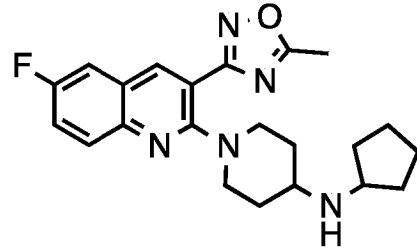
465



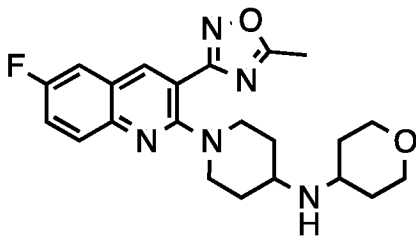
466



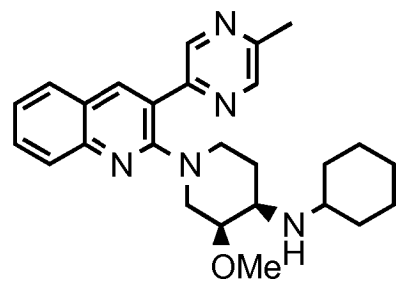
467



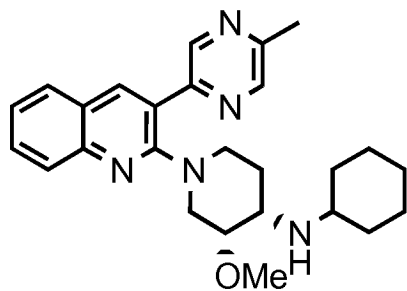
468



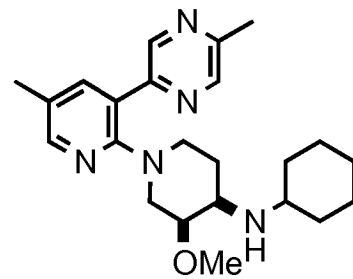
469



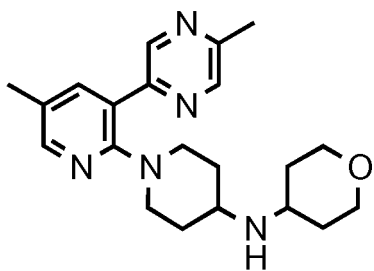
470



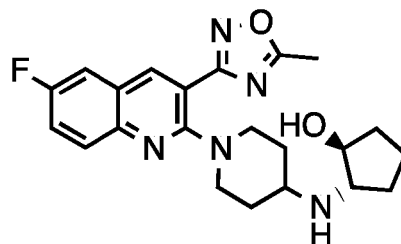
471



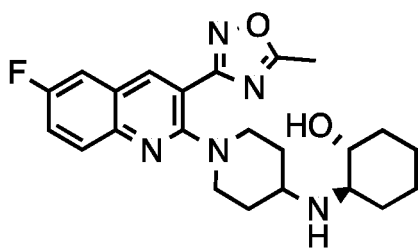
472



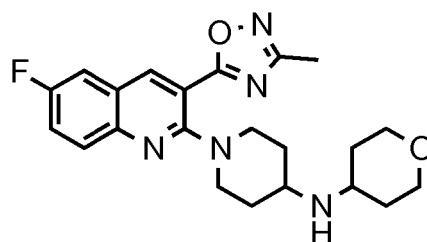
473



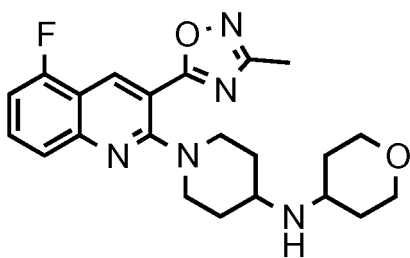
474



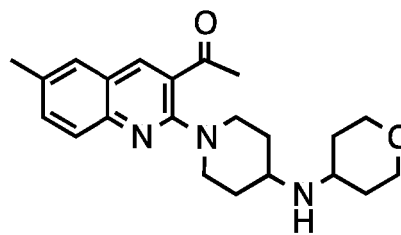
475



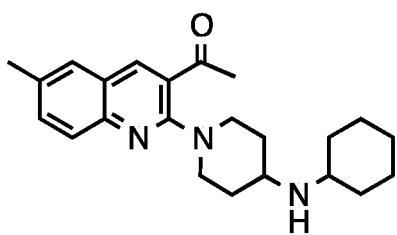
476



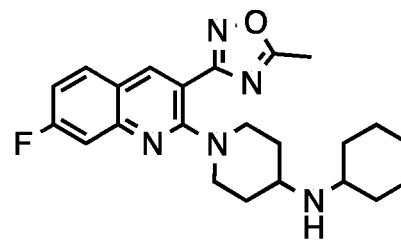
477



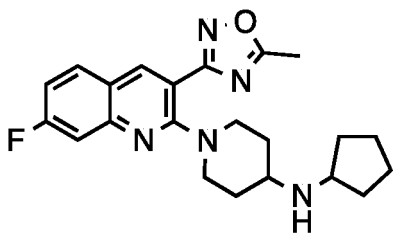
478



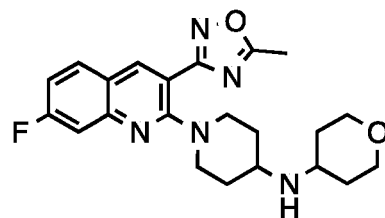
479



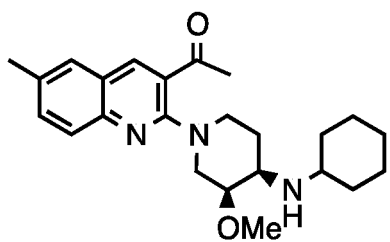
480



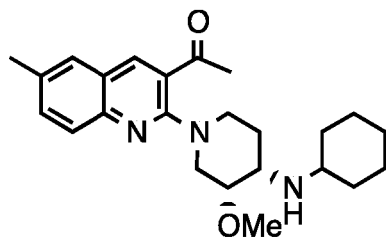
481



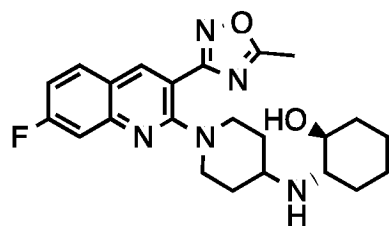
482



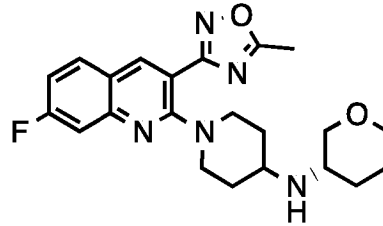
483



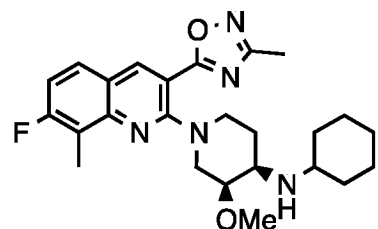
484



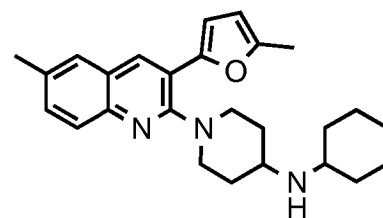
485



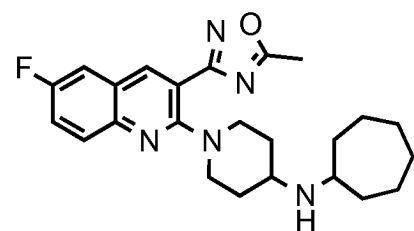
486



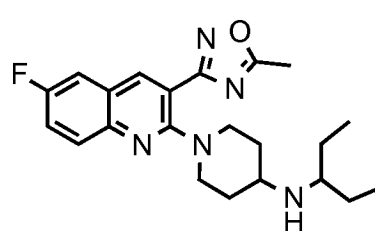
487



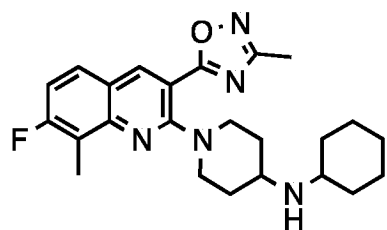
488



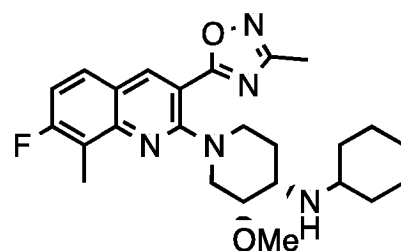
489



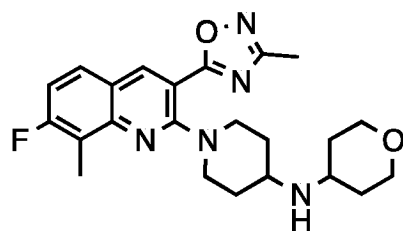
490



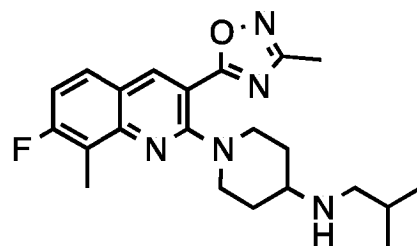
491



492

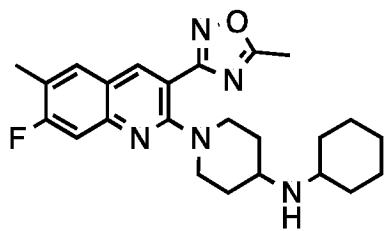


493

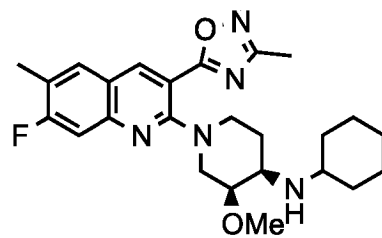


494

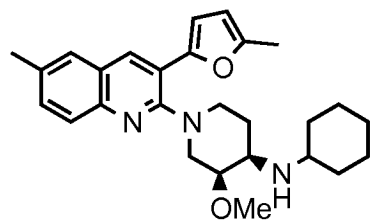




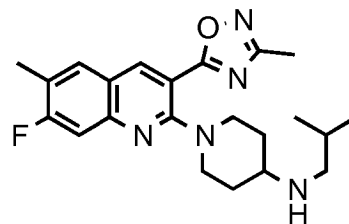
495



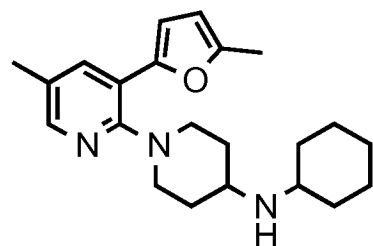
496



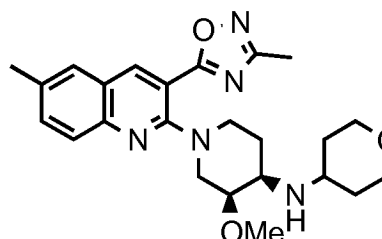
497



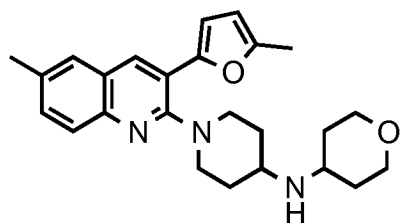
498



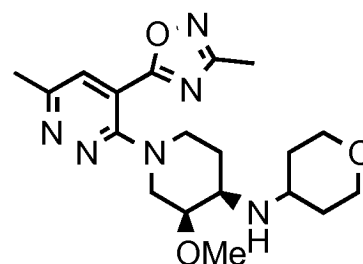
499



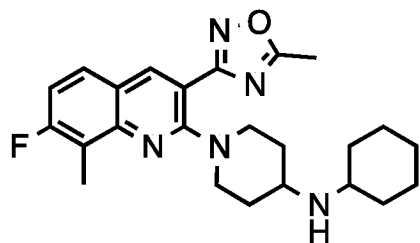
500



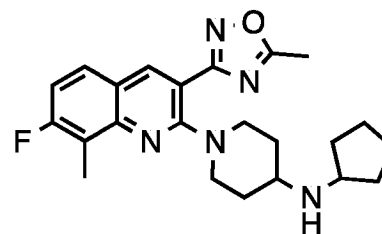
501



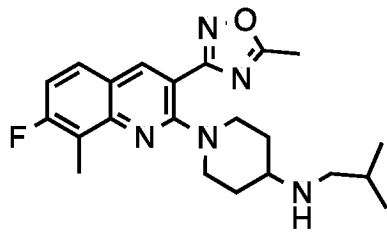
502



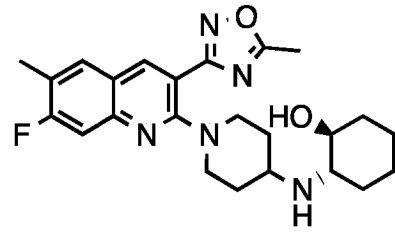
503



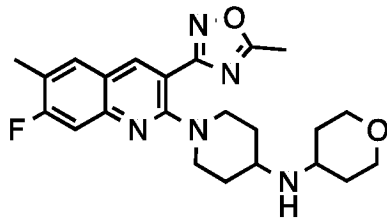
504



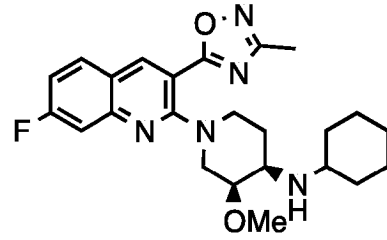
505



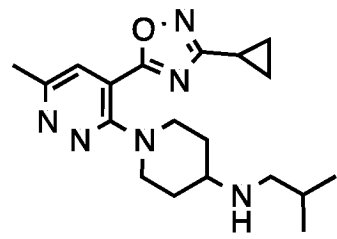
506



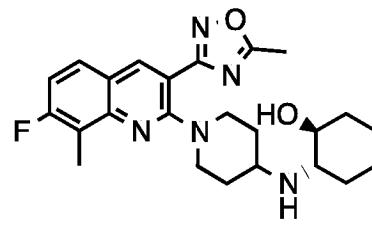
507



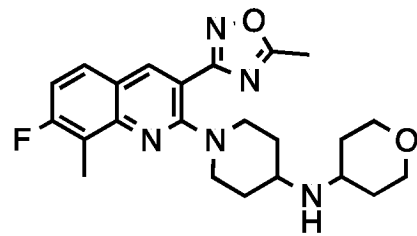
508



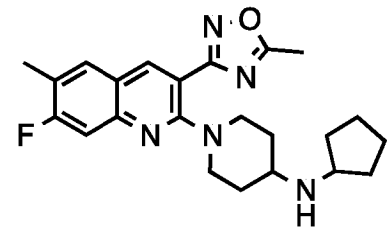
509



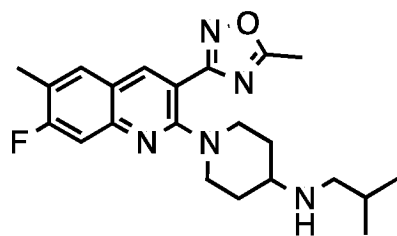
510



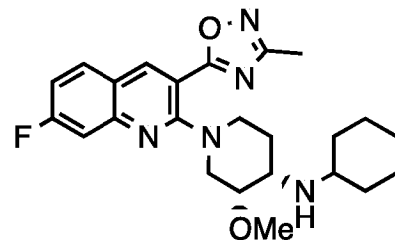
511



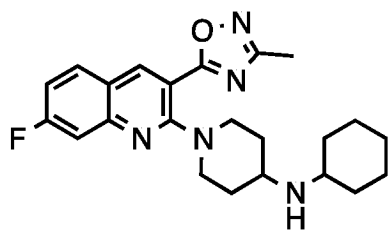
512



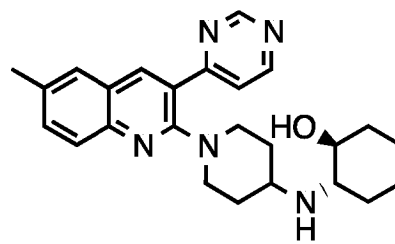
513



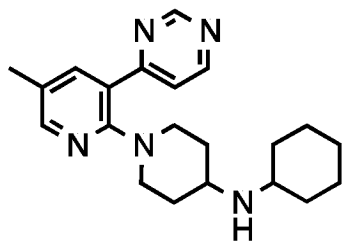
514



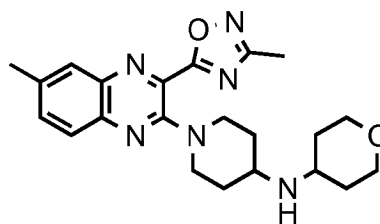
515



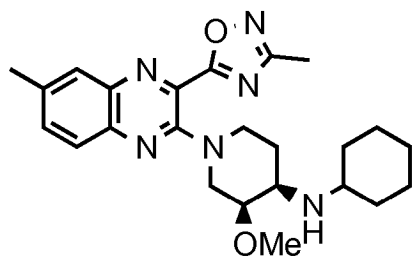
516



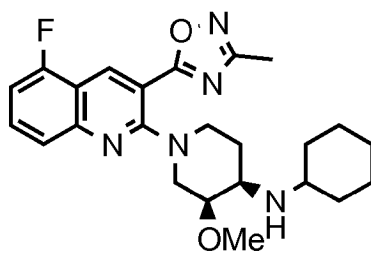
517



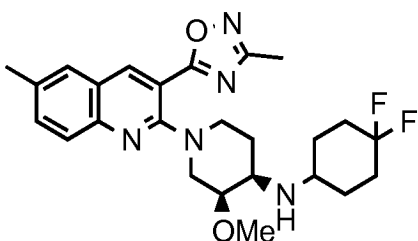
518



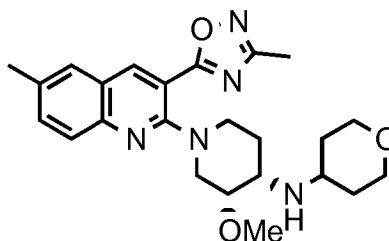
519



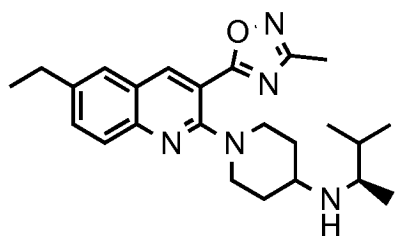
520



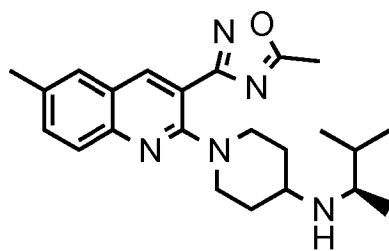
521



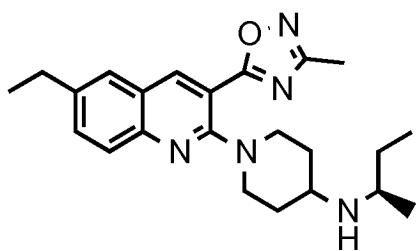
522



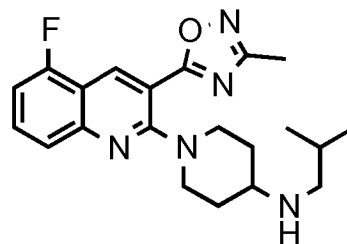
523



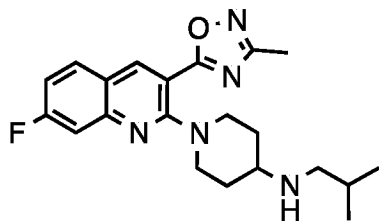
524



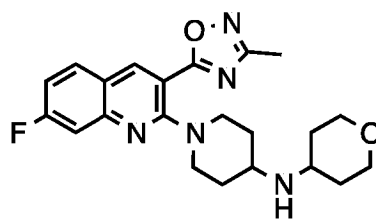
525



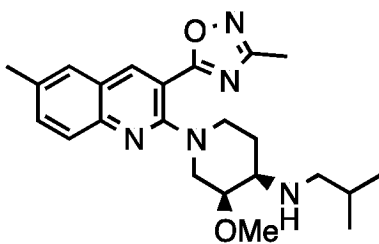
526



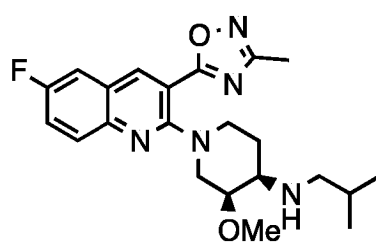
527



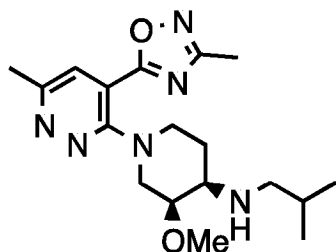
528



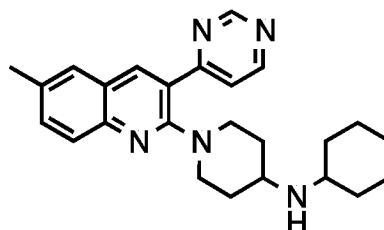
529



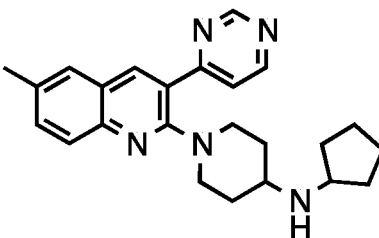
530



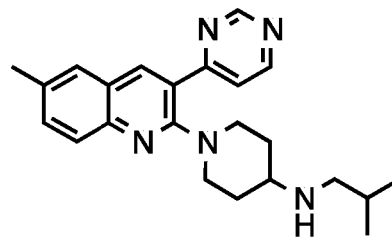
531



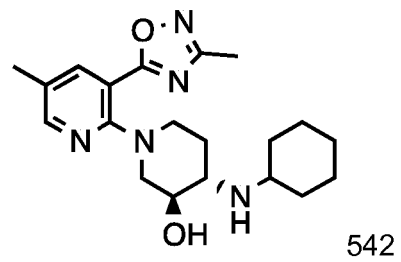
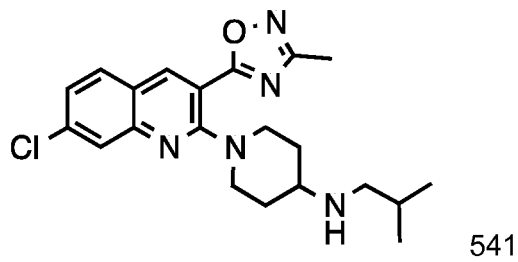
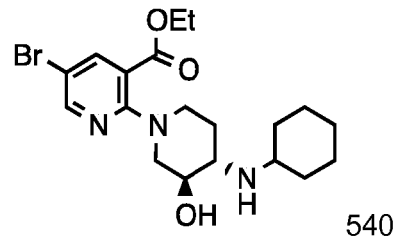
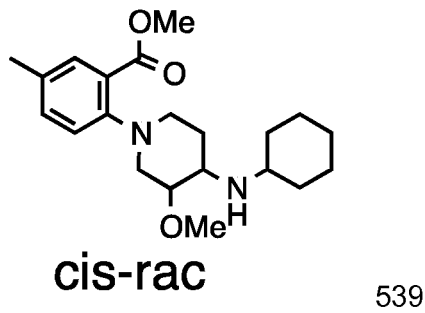
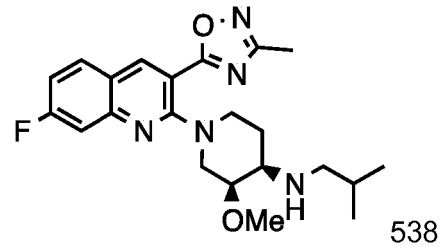
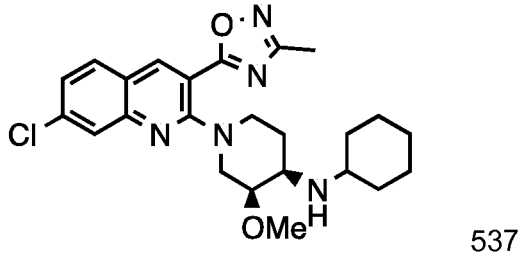
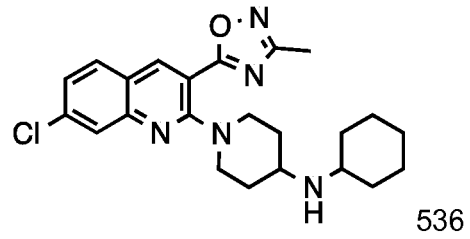
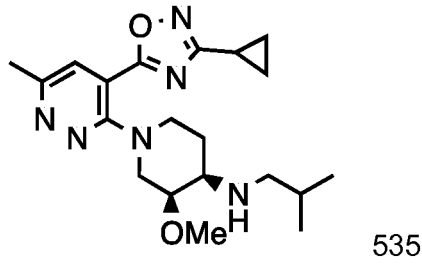
532



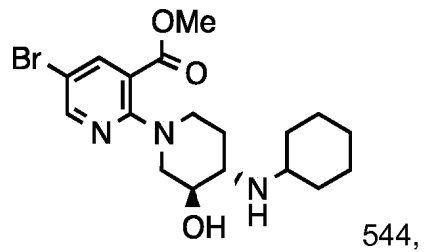
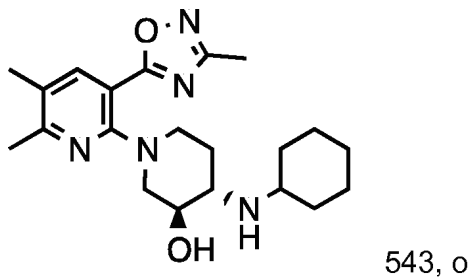
533



534



5

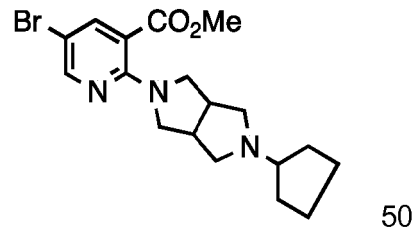
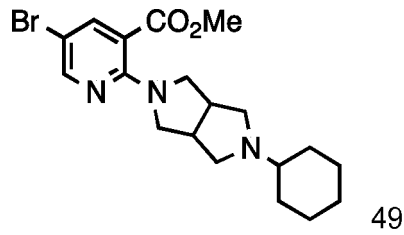


10

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en los que rac representa una mezcla racémica, trans-rac representa un compuesto trans anular como mezcla racémica, y cis-rac indica un compuesto cis anular como mezcla racémica.

10. Un compuesto de cualquiera de los siguientes:



5 o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un método para modular un receptor opioide Kappa, que comprende poner en contacto el receptor con una cantidad eficaz o concentración de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

15 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de un trastorno disociativo o dolor, para su uso en la provisión de neuroprotección, para su uso en la modulación del sistema inmunitario, para su uso en la inducción de diuresis, o para su uso en el tratamiento de uno o más de un trastorno afectivo que comprende depresión o estrés/ansiedad; un trastorno adictivo; alcoholismo, epilepsia; una deficiencia cognitiva; esquizofrenia; enfermedad de Alzheimer; o dolor, tal como cuando el dolor comprende dolor visceral o dolor posoperatorio agudo.