

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 373**

51 Int. Cl.:

C07D 495/18 (2006.01)

A61K 31/4743 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2016 PCT/US2016/016880**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16127123**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2016 E 16747385 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3253766**

54 Título: **Compuestos y procedimientos para prevenir o tratar la muerte de células ciliadas sensoriales**

30 Prioridad:

06.02.2015 US 201562113245 P

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

13.05.2020

73 Titular/es:

UNIVERSITY OF WASHINGTON (33.3%)

4311 11th Avenue NE, Suite 500

Seattle, WA 98105, US;

FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH

CENTER (33.3%) y

ORICULA THERAPEUTICS LLC (33.3%)

72 Inventor/es:

SIMON, JULIAN;

JOHNSON, GRAHAM;

RUBEL, EDWIN W.;

RAIBLE, DAVID W.;

GONZALEZ, MARIO D.;

MELTZER, PETER C. y

MIAO, WEISHI

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 760 373 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y procedimientos para prevenir o tratar la muerte de células ciliadas sensoriales.

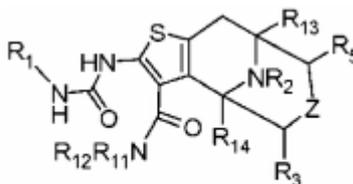
5 **Antecedentes**

Los aminoglucósidos son fármacos de uso clínico que causan pérdida de audición neurosensorial dependiente de la dosis (Smith y otros, *New Engl J Med*, (1977) 296:349–53) y se sabe que causan la muerte de células ciliadas en el oído interno de los mamíferos (Theopold, *Acta Otolaryngol* (1977) 84:57–64). En los Estados Unidos más de 2.000.000 de personas al año reciben tratamiento con aminoglucósidos. La eficacia clínica de estos antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a fármacos y su bajo costo explican la continuación de su uso en todo el mundo a pesar de su conocida desventaja de ototoxicidad. La incidencia de los efectos vestibulotóxicos de tales fármacos en las poblaciones de pacientes se ha estudiado menos. Las estimaciones varían entre 3 % y 6 % con informes continuos en la bibliografía de pacientes con vestibulotoxicidad inducida por aminoglucósidos (Dhanireddy y otros, *Arch Otolamgol Head Neck Surg* (2005) 131:46–48). Otros fármacos de importancia clínica y uso común también tienen efectos ototóxicos documentados, que incluyen el cisplatino (Allen, y otros, *Otolaryngol Head Neck Surg* (1998) 118:584–588), diuréticos de asa (Greenberg, *Am J Med Sci*, (2000) 319:10–24), endoperóxidos de lactonas sesquiterpénicas antipalúdicas (es decir, artemisininas) (Toovey y Jamieson, *Trans R Soc Trop Med Hyg* (2004) 98:261–7), quininas antipalúdicas (Claessen, y otros, *Trop Med Int Health*, (1998) 3:482–9), salicilatos (Matz, *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* (1990) 148:39–41) y polipéptidos de interferón (Formann, y otros, *Am J Gastroenterol* (2004) 99:873–77).

Breve resumen de la invención

En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (II), Fórmula (IIa) o Fórmula (IIb) (en adelante compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb)), composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y procedimientos de uso de los mismos, para prevenir o tratar la muerte de células ciliadas sensoriales y la pérdida de audición resultante (ototoxicidad) y la pérdida de equilibrio (vestibulotoxicidad). En un aspecto, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) previenen la muerte de células ciliadas sensoriales. En otro aspecto, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) tratan la muerte de células ciliadas sensoriales. En otro aspecto, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) previenen la pérdida de audición. En otro aspecto, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) tratan la pérdida de audición. En otro aspecto, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) protegen contra el daño renal en un individuo que recibe un antibiótico aminoglucósido.

En otro aspecto, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I);

en la que:

Z es un enlace simple, un enlace doble, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;
 R_1 es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_4 ;
 R_2 es H, alquilo C_1-C_6 , $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6-\text{OR}_6$, $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6$ cicloalquilo C_3-C_6 , $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6$ heterocicloalquilo C_2-C_4 , $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{alquilarilo C}_1-\text{C}_6$ opcionalmente sustituido o $-\text{alquilheteroarilo C}_1-\text{C}_6$ opcionalmente sustituido;
 R_3 y R_5 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 ; o
 R_3 y R_5 juntos forman un anillo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, un anillo heterocicloalquilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, un anillo arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;
 cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo y heteroarilo;
 R_6 es H o alquilo C_1-C_6 ;
 R_8 es H o alquilo C_1-C_6 ;
 R_9 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, $-\text{alquilarilo C}_1-\text{C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1-\text{C}_6$;
 R_{10} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, $-\text{heteroarilo}$, $-\text{alquilarilo C}_1-\text{C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1-\text{C}_6$;
 R_{11} es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, $-\text{heteroarilo}$, $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6$ cicloalquilo C_3-C_6 , $-\text{alquilarilo C}_1-\text{C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1-\text{C}_6$;

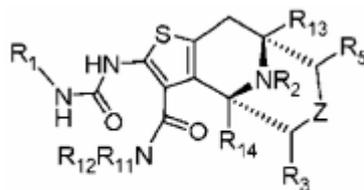
R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, -arilo, heteroarilo, -alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -alquilarilo C₁-C₆ o -alquilheteroarilo C₁-C₆; o R₁₁ y R₁₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; y R₁₃ y R₁₄ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆;

5

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

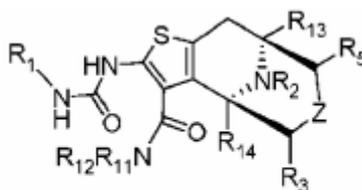
En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia).

15

En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib).

20

En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₁ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆.

25

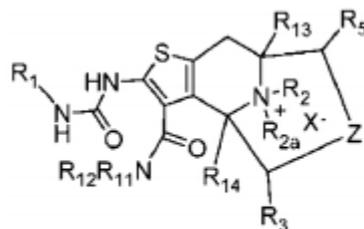
En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C₁-C₆.

30

En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₁₁ y R₁₂ son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₂ es H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que R₃ y R₅ son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en la que Z es un enlace simple.

35

En otro aspecto, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II);

en la que:

X es un contraión;

Z es un enlace simple, un enlace doble, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;

R_1 es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_4 ;

R_{2a} es alquilo C_1-C_6 , alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{OR}_5$ o alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 ;

5 R_2 es alquilo C_1-C_6 , alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{OR}_6$, alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 o alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{R}_6$;

R_3 y R_5 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 ; o

R_3 y R_5 juntos forman un anillo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, un anillo heterocicloalquilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, un anillo arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo y heteroarilo;

R_6 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_8 es H o alquilo C_1-C_6 ;

15 R_9 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, alquilarilo C_1-C_6 o alquilheteroarilo C_1-C_6 ;

R_{10} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, alquilarilo C_1-C_6 o alquilheteroarilo C_1-C_6 ;

R_{11} es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 o alquilheteroarilo C_1-C_6 ;

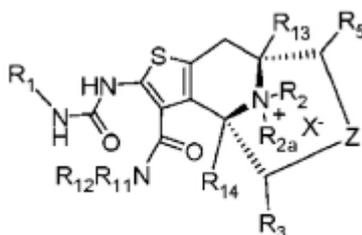
20 R_{12} es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 o alquilheteroarilo C_1-C_6 ; y R_{11} y R_{12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido; y

R_{13} y R_{14} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (IIa):

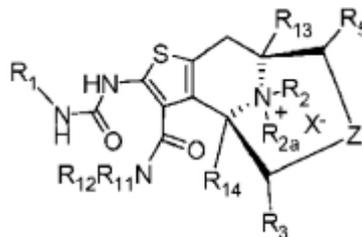
30



Fórmula (IIa).

En algunas realizaciones es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (IIb):

35



Fórmula (IIb).

En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R_1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R_1 es fenilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R_1 es fenilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$ y alquilo C_1-C_6 . En otra realización un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R_1 es 4-clorofenilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R_{11} y

40

45

R₁₂ son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que R₃ y R₅ son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en la que Z es un enlace simple.

En otro aspecto es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende además un antibiótico aminoglucósido. En otra realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende además un antibiótico aminoglucósido en el que el antibiótico aminoglucósido se selecciona de estreptomina, neomicina, frameticina, paromomicina, sulfato de paromomicina, ribostamicina, kanamicina, amikacina, arbekacina, bekanamicina, dibekacina, tobramicina, espectinomina, higromicina B, gentamicina, netilmicina, sisomicina, isepamicina, verdamicina y astromicina. En algunas realizaciones es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende además un antibiótico aminoglucósido en el que el antibiótico aminoglucósido es estreptomina. En algunas realizaciones es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende además un antibiótico aminoglucósido en el que el antibiótico aminoglucósido es neomicina. En algunas realizaciones es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende además un antibiótico aminoglucósido en el que el antibiótico aminoglucósido es amikacina. En algunas realizaciones es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende además un antibiótico aminoglucósido en el que el antibiótico aminoglucósido es gentamicina. En algunas realizaciones es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende además un antibiótico aminoglucósido en el que el antibiótico aminoglucósido es kanamicina. En algunas realizaciones es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende además un antibiótico aminoglucósido en el que el antibiótico aminoglucósido es tobramicina. En otra realización de las realizaciones mencionadas anteriormente es una composición farmacéutica formulada para administración oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea.

En otro aspecto es un compuesto de la invención para el uso en un procedimiento para prevenir o tratar la muerte de células ciliadas sensoriales en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un compuesto de la invención para el uso en un procedimiento para prevenir o tratar la muerte de células ciliadas sensoriales en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la muerte de células ciliadas sensoriales se asocia con la exposición a un agente ototóxico. En otra realización es un compuesto de la invención para el uso en un procedimiento para prevenir o tratar la muerte de células ciliadas sensoriales en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la muerte de células ciliadas sensoriales se asocia con la exposición a un agente ototóxico y al agente ototóxico es un antibiótico aminoglucósido, un agente quimioterapéutico, un diurético de asa, un endoperóxido de lactona sesquiterpénica antipalúdica, una quinina antipalúdica, un salicilato o un polipéptido de interferón. En otra realización es un compuesto de la invención para el uso en un procedimiento para prevenir o tratar la muerte de células ciliadas sensoriales en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente

recibe un antibiótico aminoglucósido que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antibiótico aminoglucósido es amikacina. En otra realización es un compuesto de la invención para el uso en un procedimiento para proteger contra el daño renal en un individuo que recibe un antibiótico aminoglucósido que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antibiótico aminoglucósido es gentamicina. En otra realización es un compuesto de la invención para el uso en un procedimiento para proteger contra el daño renal en un individuo que recibe un antibiótico aminoglucósido que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antibiótico aminoglucósido es kanamicina. En otra realización es un compuesto de la invención para el uso en un procedimiento para proteger contra el daño renal en un individuo que recibe un antibiótico aminoglucósido administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el antibiótico aminoglucósido es tobramicina.

En otro aspecto es un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una protección máxima de células ciliadas de más de 50 % en el ensayo descrito en el Ejemplo 12.

En otro aspecto está el uso del ensayo descrito en el Ejemplo 12 para la prueba de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el efecto en el ensayo de toxicidad de células ciliadas en pez cebra después del tratamiento con cisplatino más compuesto 9.

La Figura 2 muestra la pérdida de audición de alta frecuencia en ratas después del tratamiento con amikacina sola o amikacina más compuesto 9.

La Figura 3 muestra la eliminación de creatinina en ratas después del tratamiento con amikacina sola o amikacina más compuesto 9.

La Figura 4 muestra los datos de histopatología en riñón de rata después del tratamiento con amikacina sola o amikacina más compuesto 9.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones anexas, las formas del singular "uno", "una" y "el/la" incluyen referencias del plural a menos que el contexto lo establezca claramente de otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de los mismos. Cuando en la presente memoria se usan intervalos para las propiedades físicas, como el peso molecular, o las propiedades químicas, como las fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos y las realizaciones específicas deben incluirse. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico se refiere a una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y así el número o intervalo numérico puede variar entre 1% y 15% del número indicado o intervalo numérico. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento o proceso, o similares, descritos en la presente memoria, pueden "consistir en" o "consistir esencialmente en" los elementos descritos.

Definiciones

Como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones anexas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado más abajo.

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxa" se refiere al radical $-O-$.

"Oxo" se refiere al radical $=O$.

"Tioxo" se refiere al radical $=S$.

"Imino" se refiere al radical $=N-H$.

"Oximo" se refiere al radical $=N-OH$.

"Hidrazino" se refiere al radical =N-NH₂.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₅). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₃). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a seis átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₆). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C₁). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅-C₁₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende dos a seis átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂-C₆). En otras realizaciones, un alquilo comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₃-C₅). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 1-metiletilo (isopropilo), 1-butilo (n-butilo), 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), 1-pentilo (n-pentilo). A menos que se indique específicamente de otra manera en la descripción, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. En dependencia de la estructura, un grupo alquilo es opcionalmente un monorradical o un dirradical (es decir un grupo alquilenilo).

"Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-alquilo, donde alquilo es una cadena de alquilo como se definió anteriormente.

"Alquenilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y tiene de dos hasta doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende dos a seis átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo se une al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique específicamente de otra manera en la descripción, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono, que tiene de dos hasta doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene dos hasta cuatro átomos de carbono. El alquinilo se une al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente de otra manera en la descripción, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno hasta doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenilo se une al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical son opcionalmente a través de un carbono en la cadena de alquilenilo o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquilenilo comprende uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁). En otras realizaciones, un

alquileo comprende cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquileo comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquileo comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C₃-C₅). A menos que se indique específicamente de otra manera en la descripción, una cadena de alquileo está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclico o multicíclico mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclico o multicíclico contiene solamente hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones π deslocalizados (4n+2) de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del que se derivan los grupos arilo incluye, pero sin limitarse a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente de otra manera en la descripción, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de otra manera.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^d-arilo donde R^d es una cadena de alquenileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquenileno.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^e-arilo, donde R^e es una cadena de alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquinileno.

"Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o con puentes, que tienen de tres hasta quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende cinco a siete átomos de carbono. El cicloalquilo se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. El cicloalquilo puede ser saturado (es decir, solo contiene enlaces simples C-C) o parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un cicloalquilo insaturado también se refiere como "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique específicamente de otra manera en la descripción, el término "cicloalquilo" incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de otra manera.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -cicloalquilo donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. La cadena de alquileno y el radical cicloalquilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Cicloalquilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -cicloalquilo donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. La cadena de alquileno y el radical cicloalquilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, flúor o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un radical estable de anillo no aromático de 3 a 18 miembros que comprende dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente de otra manera en la descripción, el radical heterocicloalquilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o con puentes. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo está parcial o completamente saturado. El heterocicloalquilo puede unirse al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(de los) anillo(s). Los ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidono, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente de otra manera en la descripción, el término "heterocicloalquilo" incluye radicales heterocicloalquilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independiente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de otra manera.

"N-heterocicloalquilo" o "heterocicloalquilo unido a N" se refiere a un radical heterocicloalquilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterocicloalquilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterocicloalquilo. Un radical N-heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para radicales heterocicloalquilo. Los ejemplos de tales radicales N-heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterocicloalquilo" o "heterocicloalquilo unido a C" se refiere a un radical heterocicloalquilo como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterocicloalquilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterocicloalquilo. Un radical C-heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para radicales heterocicloalquilo. Los ejemplos de tales radicales C-heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo y similares.

"Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heterocicloalquilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, el heterocicloalquilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterocicloalquilo del radical heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterocicloalquilo.

"Heterocicloalquilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heterocicloalquilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, el heterocicloalquilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterocicloalquilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterocicloalquilo del radical heterocicloalquilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterocicloalquilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente memoria, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones π deslocalizados ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o con puentes. El(Los) heteroátomo(s) en el radical heteroarilo está(n) opcionalmente oxidado(s). Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo se une al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(de los) anillo(s). Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitarse a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir tienilo). A menos que se indique específicamente de otra manera en la descripción, el término "heteroarilo" incluye radicales heteroarilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de otra manera.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.

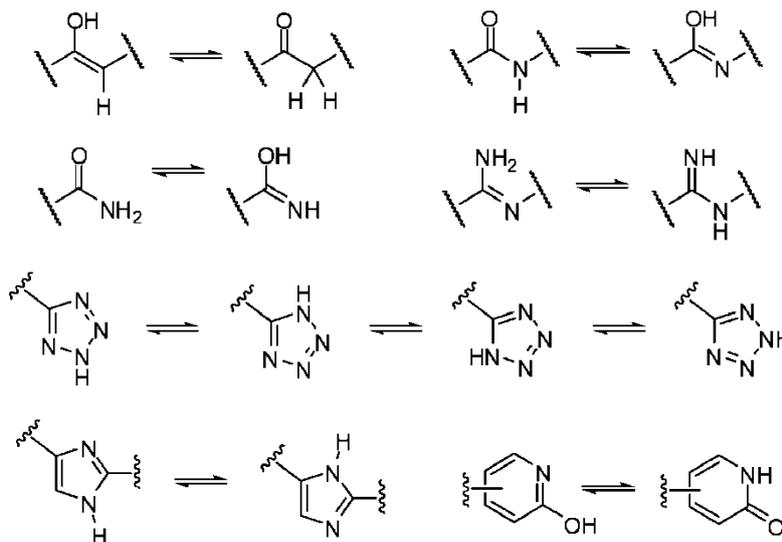
"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente

sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

Los compuestos divulgados en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se indique de otra manera, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en la presente memoria estén contempladas en esta divulgación. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen enlaces dobles tipo alqueno, y a menos que se especifique de otra manera, se pretende que esta divulgación incluya los isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, cis o trans). Del mismo modo, también se pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas. El término "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, cis o trans) de un enlace doble tipo alqueno. El término "isómero de posición" se refiere a los isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como orto-, meta- y para-isómeros alrededor de un anillo de benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible el desplazamiento de un protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en la presente memoria, en ciertas realizaciones, pueden existir como tautómeros. En circunstancias donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen el estado físico, la temperatura, el solvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia descrito a continuación puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.

"Opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -OH, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, -CN, alquino, alquilalquino C_1-C_6 , halo, acilo, aciloxi, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo y amino, que incluye los grupos amino mono- y disustituidos (por ejemplo, $-NH_2$, $-NHR$, $-N(R)_2$) y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional puede ser L^sR^s , en el que cada L^s se selecciona independientemente de un enlace, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-(alquilo C_1-C_6)-$, o $-(alqueno C_2-C_6)-$; y cada R^s se selecciona independientemente de entre H, (alquilo C_1-C_6), (cicloalquilo C_3-C_8), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y heteroalquilo C_1-C_6 . Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores se encuentran en fuentes tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999 y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye las sales de adición de ácido y de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria pretende abarcar todas y cada una de las formas salinas farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en la presente memoria son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera no convenientes, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares. Se incluyen además las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácido alcanicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etcétera e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido piroglutámico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales ejemplares incluyen, por lo tanto, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. Se contemplan además las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (ver, por ejemplo, Berge y otros, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos pueden prepararse al poner en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con procedimientos y técnicas conocidos.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera no convenientes. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitarse a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitarse a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Ver Berge y otros, *más arriba*.

"Contraión" se refiere a un ion que acompaña a una especie iónica para mantener la neutralidad eléctrica. Los ejemplos de contraiones incluyen, pero sin limitarse a, Cl⁻, Br⁻, I⁻ y CF₃CO₂⁻.

Como se usa en la presente memoria, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en la presente memoria. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero sin limitarse a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata. Además, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente pueda aún estar aquejado con el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aun aunque puede no haberse hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Compuestos

En algunas realizaciones, los compuestos y las composiciones que comprenden estos compuestos, descritos en la presente memoria, son útiles para prevenir o tratar la muerte de células ciliadas sensoriales. En algunas realizaciones, los compuestos y las composiciones que comprenden estos compuestos, descritos en la presente memoria son útiles para prevenir o tratar la pérdida de audición. En algunas realizaciones, los compuestos y las composiciones que comprenden estos compuestos, descritos en la presente memoria, son útiles para proteger contra el daño renal en un individuo que recibe un antibiótico aminoglucósido.

En una realización es un compuesto de Fórmula (I):

En otra realización es un compuesto de Fórmula (I) en la que R_3 y R_5 son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I) en la que R_3 y R_5 son cada uno $-\text{CH}_3$.

En otra realización, un compuesto de Fórmula (I) en la que R_{11} y R_{12} son cada uno H.

5

En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 . En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{OR}_6$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{OH}$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo C_2-C_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ heterocicloalquilo C_2-C_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{R}_6$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es alquilarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que R_2 es alquilheteroarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

10

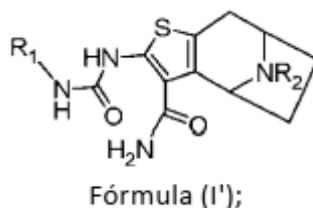
15

20

En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que Z es un enlace simple. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que Z es un enlace doble. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que Z es $-\text{CH}_2-$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), en la que Z es $-\text{O}-$.

25

En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura de la Fórmula (I'):



30 en la que:

R_1 es arilo o heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_4 ;

R_2 es H, alquilo C_1-C_6 , alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{OR}_6$, alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo C_2-C_4 , alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{R}_6$, alquilarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alquilheteroarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

35

cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo y heteroarilo;

R_6 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_8 es H o alquilo C_1-C_6 ;

40

R_9 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, alquilarilo C_1-C_6 o alquilheteroarilo C_1-C_6 ; y

R_{10} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, alquilarilo C_1-C_6 o alquilheteroarilo C_1-C_6 ;

45

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 .

En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 .

50

En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_1 es fenilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_1 es fenilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$ y alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_1 es 4-clorofenilo.

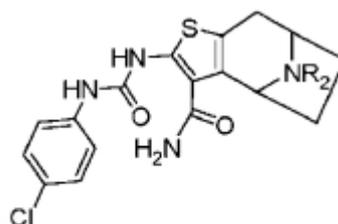
55

En otra realización es un compuesto de Fórmula (I') en la que R_1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_1 es heteroarilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_1 es

heteroarilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$ y alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que el heteroarilo es piridilo.

- 5 En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 . En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{OR}_6$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{OH}$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 .
 10 En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ -ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ -ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ -ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo C_2-C_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo C_2-C_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{R}_6$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I'), en la que R_2 es alquilheteroarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

20 En otra realización es un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura de la Fórmula (I''):



Fórmula (I'');

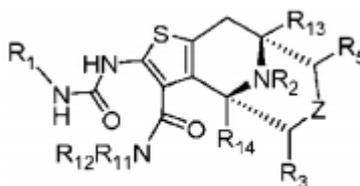
25 en la que:

R_2 es H, alquilo C_1-C_6 , alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{OR}_6$, alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo C_2-C_4 , alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{R}_6$, alquilarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alquilheteroarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y R_6 es H o alquilo C_1-C_6 ;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 En una realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 . En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{OR}_6$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{OH}$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ -ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ -ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es $-\text{CH}_2$ -ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo C_2-C_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo C_2-C_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{R}_6$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilo $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En otra realización es un compuesto de Fórmula (I''), en la que R_2 es alquilheteroarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

50 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia);

en la que:

- 5 Z es un enlace simple, un enlace doble, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;
 R₁ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₄;
 R₂ es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OR₆, alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄,
 alquilo C₁-C₆-CO₂R₆, alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquilheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
 R₃ y R₅ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆; o
 10 R₃ y R₅ juntos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, un anillo heterocicloalquilo C₂-C₄
 opcionalmente sustituido, un anillo arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;
 cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{OR}_{10})-\text{CO}_2\text{R}_9$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,
 heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo y heteroarilo;
 15 R₆ es H o alquilo C₁-C₆;
 R₈ es H o alquilo C₁-C₆;
 R₉ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo
 C₁-C₆;
 R₁₀ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo
 20 C₁-C₆;
 R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-
 C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆;
 R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-
 C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆; o R₁₁ y R₁₂ junto con el nitrógeno al que están unidos
 25 forman un anillo heterocicloalquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; y
 R₁₃ y R₁₄ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 En una realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₁ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄.
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄.
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada
 R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$,
 35 alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₁ es fenilo sustituido
 con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₁ es 4-clorofenilo.

- 40 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más
 R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la
 que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$,
 alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₁ es
 heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$,
 45 $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de la Fórmula (Ia), en la que el
 heteroarilo es piridilo.

- En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₁₁ y R₁₂ son cada uno alquilo C₁-C₆. En otra realización
 es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₁₁ y R₁₂ son cada uno $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de
 Fórmula (Ia) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que
 50 R₁₁ es H y R₁₂ es $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es cicloalquilo
 C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆.
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilarilo C₁-C₆. En otra realización es
 un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilheteroarilo C₁-C₆.

- 55 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno H. En otra realización es un
 compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno $-\text{CH}_3$.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₃ y R₅ son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₃ y R₅ son cada uno -CH₃.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia) en la que R₁₁ y R₁₂ son cada uno H.

5

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es -CH₂-heterocicloalquilo C₂-C₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que R₂ es alquilheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

10

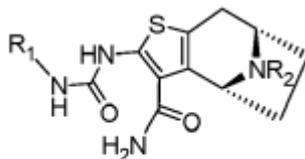
15

20

25

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que Z es un enlace simple. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que Z es un enlace doble. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que Z es -CH₂-. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), en la que Z es -O-.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), que tiene la estructura de la Fórmula (Ia'):



Fórmula (Ia');

30

en la que:

R₁ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₄;
R₂ es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OR₆, alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄,
alquilo C₁-C₆-CO₂R₆, alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquilheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉,
-C(O)NR₈R₉, -N(R₈)C(O)R₁₀, -N(R₈)CO₂R₁₀, -NHS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₈R₉, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,
heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo y heteroarilo;

35

R₆ es H o alquilo C₁-C₆;

40

R₈ es H o alquilo C₁-C₆;

R₉ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆; y

R₁₀ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆;

45

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₁ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄.

50

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₁ es 4-clorofenilo.

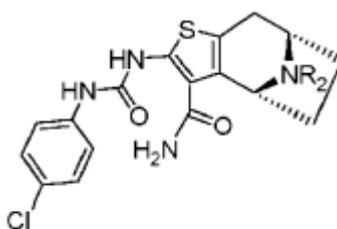
55

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia') en la que R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -

C(O)R₁₀, -CO₂R₉, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que el heteroarilo es piridilo.

5 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es -heterocicloalquilo CH₂-C₂-C₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia'), en la que R₂ es alquiheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia), que tiene la estructura de la Fórmula (Ia'')



Fórmula (Ia'');

25

en la que:

30 R₂ es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OR₆, alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄, alquilo C₁-C₆-CO₂R₆, alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquiheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y R₆ es H o alquilo C₁-C₆;

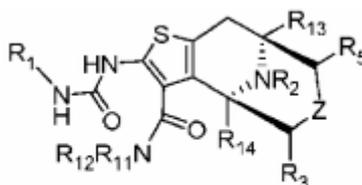
o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

En una realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (Ia'') en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es -CH₂-ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es -CH₂-heterocicloalquilo C₂-C₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ia''), en la que R₂ es alquiheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

50

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib);

en la que:

- 5 Z es un enlace simple, un enlace doble, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;
 R₁ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₄;
 R₂ es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OR₆, alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄,
 alquilo C₁-C₆-CO₂R₆, alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquilheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
 R₃ y R₅ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆; o
 10 R₃ y R₅ juntos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, un anillo heterocicloalquilo C₂-C₄
 opcionalmente sustituido, un anillo arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;
 cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,
 heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo y heteroarilo;
 15 R₆ es H o alquilo C₁-C₆;
 R₈ es H o alquilo C₁-C₆;
 R₉ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo
 C₁-C₆;
 R₁₀ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo
 20 C₁-C₆;
 R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-
 C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆;
 R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-
 C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆; o R₁₁ y R₁₂ junto con el nitrógeno al que están unidos
 25 forman un anillo heterocicloalquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; y
 R₁₃ y R₁₄ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₁₁ y R₁₂ son cada uno alquilo C₁-C₆. En otra realización
 es un compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₁₁ y R₁₂ son cada uno $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de
 Fórmula (Ib) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib) en la que
 35 R₁₁ es H y R₁₂ es $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es cicloalquilo
 C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆.
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilarilo C₁-C₆. En otra realización es
 un compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilheteroarilo C₁-C₆.

- 40 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno H. En otra realización es un
 compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno $-\text{CH}_3$.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₃ y R₅ son cada uno H. En otra realización es un
 compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₃ y R₅ son cada uno $-\text{CH}_3$.

- 45 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib) en la que R₁₁ y R₁₂ son cada uno H.

- En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂ es H. En otra realización es un compuesto de
 Fórmula (Ib), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂
 es $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂ es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización es un
 50 compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en
 la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂ es alquilo C₁-
 C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂ es $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo C₃-C₆. En
 otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂ es $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo. En otra realización es un
 compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂ es $-\text{CH}_2$ -ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib),
 55 en la que R₂ es $-\text{CH}_2$ -ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂ es $-\text{CH}_2$ -ciclohexilo.
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄. En otra
 realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R₂ es $-\text{CH}_2$ -heterocicloalquilo C₂-C₄. En otra realización es un

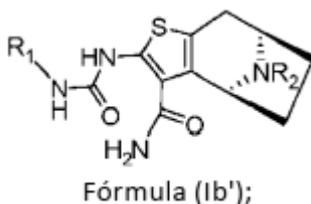
compuesto de Fórmula (Ib), en la que R_2 es alquilo $C_1-C_6-CO_2R_6$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R_2 es alquilo $C_1-C_6-CO_2CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R_2 es alquilo $C_1-C_6-CO_2CH_2CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R_2 es alquilarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que R_2 es alquilheteroarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

5

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que Z es un enlace simple. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que Z es un enlace doble. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que Z es $-CH_2-$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), en la que Z es $-O-$.

10

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), que tiene la estructura de la Fórmula (Ib'):



15 en la que:

R_1 es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_4 ;
 R_2 es H, alquilo C_1-C_6 , alquilo $C_1-C_6-OR_6$, alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo C_2-C_4 , alquilo $C_1-C_6-CO_2R_6$, alquilarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alquilheteroarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

20

cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR_9$, $-OCF_3$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_9$, $-C(O)NR_8R_9$, $-N(R_8)C(O)R_{10}$, $-N(R_8)CO_2R_{10}$, $-NHS(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_8R_9$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo y heteroarilo;

R_6 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_8 es H o alquilo C_1-C_6 ;

25

R_9 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, alquilarilo C_1-C_6 o alquilheteroarilo C_1-C_6 ; y

R_{10} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, alquilarilo C_1-C_6 o alquilheteroarilo C_1-C_6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

En una realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_1 es fenilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR_9$, $-OCF_3$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_9$, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_1 es fenilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OR_9$, $-OCF_3$, $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_9$ y alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_1 es 4-clorofenilo.

35

40

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib') en la que R_1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_1 es heteroarilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR_9$, $-OCF_3$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_9$, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_1 es heteroarilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OR_9$, $-OCF_3$, $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_9$ y alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que el heteroarilo es piridilo.

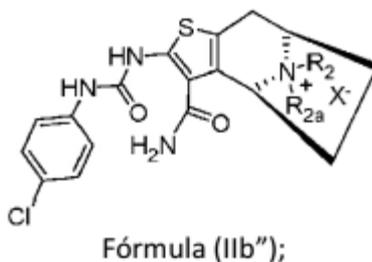
45

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es H. En otra realización es un compuesto de la Fórmula (Ib'), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 . En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es $-CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es $-CH_2CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es alquilo $C_1-C_6-OR_6$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6-OH . En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es $-CH_2-$ ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es $-CH_2-$ ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es $-CH_2-$ ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo C_2-C_4 . En otra

55

realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R₂ es -CH₂-heterocicloalquilo C₂-C₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R₂ es alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib'), en la que R₂ es alquilheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib), que tiene la estructura de la Fórmula (Ib''):



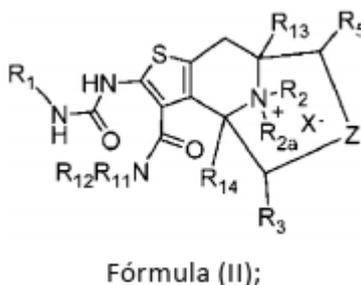
en la que:

R₂ es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OR₆, alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄, alquilo C₁-C₆-CO₂R₆, alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquilheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R₆ es H o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es -CH₂-ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es -CH₂-heterocicloalquilo C₂-C₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En otra realización es un compuesto de Fórmula (Ib''), en la que R₂ es alquilheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

En otra realización de un compuesto de Fórmula (II):



en la que:

X es un contraión;

Z es un enlace simple, un enlace doble, -CH₂- o -O-;

R₁ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₄;

- R_{2a} es alquilo C_1-C_6 , -alquilo $C_1-C_6-OR_5$ o -alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 ;
 R_2 es alquilo C_1-C_6 , -alquilo $C_1-C_6-OR_6$, -alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 o -alquilo $C_1-C_6-CO_2R_6$;
 R_3 y R_5 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 ; o
 R_3 y R_5 juntos forman un anillo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, un anillo heterocicloalquilo C_2-C_4
 5 opcionalmente sustituido, un anillo arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;
 cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉,
 -C(O)NR₈R₉, -N(R₈)C(O)R₁₀, -N(R₈)CO₂R₁₀, -NHS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₈R₉, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 ,
 heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo y heteroarilo;
 R_6 es H o alquilo C_1-C_6 ;
 10 R_8 es H o alquilo C_1-C_6 ;
 R_9 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, -alquilarilo C_1-C_6 o -
 alquilheteroarilo C_1-C_6 ;
 R_{10} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, -alquilarilo C_1-C_6 o -
 alquilheteroarilo C_1-C_6 ;
 15 R_{11} es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, -alquilo C_1-
 C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , -alquilarilo C_1-C_6 o -alquilheteroarilo C_1-C_6 ;
 R_{12} es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, -alquilo C_1-
 C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , -alquilarilo C_1-C_6 o -alquilheteroarilo C_1-C_6 ; o R_{11} y R_{12} junto con el nitrógeno al que están unidos
 forman un anillo heterocicloalquilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido; y
 20 R_{13} y R_{14} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;
 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal
 farmacéuticamente aceptable, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En una realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 .
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 .
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_1 es fenilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada
 R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉,
 alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_1 es fenilo sustituido
 30 con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -
 C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_1 es 4-clorofenilo.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II) en la que R_1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más
 R_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_1 es heteroarilo sustituido con uno o más R_4 , en la
 35 que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -
 CO₂R₉, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_1 es
 heteroarilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃,
 -OR₉, -OCF₃, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que el
 heteroarilo es piridilo.
- 40 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II) en la que R_{11} y R_{12} son cada uno alquilo C_1-C_6 . En otra realización
 es un compuesto de Fórmula (II) en la que R_{11} y R_{12} son cada uno -CH₃. En otra realización es un compuesto de
 Fórmula (II) en la que R_{11} es H y R_{12} es alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II) en la que R_{11}
 es H y R_{12} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II) en la que R_{11} es H y R_{12} es cicloalquilo C_3-C_6 .
 45 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II) en la que R_{11} es H y R_{12} es alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . En otra
 realización es un compuesto de Fórmula (II) en la que R_{11} es H y R_{12} es alquilarilo C_1-C_6 . En otra realización es un
 compuesto de Fórmula (II) en la que R_{11} es H y R_{12} es alquilheteroarilo C_1-C_6 .
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II) en la que R_{13} y R_{14} son cada uno H. En otra realización es un
 50 compuesto de Fórmula (II) en la que R_{13} y R_{14} son cada uno -CH₃.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II) en la que R_3 y R_5 son cada uno H. En otra realización es un
 compuesto de Fórmula (II) en la que R_3 y R_5 son cada uno -CH₃.
- 55 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II) en la que R_{11} y R_{12} son cada uno H.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 . En una realización adicional es un
 compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es -
 CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es alquilo $C_1-C_6-OR_6$. En otra realización es
 un compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6-OH . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II),
 60 en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es -
 CH₂-cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es -CH₂-ciclopropilo. En otra
 realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de
 Fórmula (II), en la que R_2 es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es -
 CH₂-ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es alquilo $C_1-C_6-CO_2R_6$. En otra
 65

realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃.

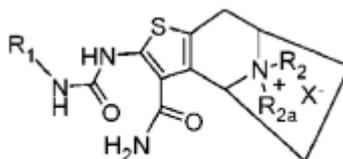
5 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_{2a} es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆-OR₅. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_{2a} es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclohexilo.

15 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -CH₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OR₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃.

25 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que Z es un enlace simple. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que Z es un enlace doble. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que Z es -CH₂-. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que Z es -O-.

30 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que X⁻ es Cl⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que X⁻ es Br⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que X⁻ es I⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que X⁻ es CF₃CO₂⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que X es Cl⁻, Br⁻, I⁻ o CF₃CO₂⁻.

35 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), que tiene la estructura de la Fórmula (II'):



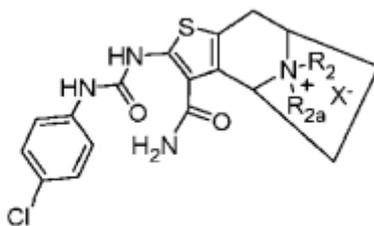
Fórmula (II');

en la que:

40 X es un contraión;
 R₁ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₄;
 R_{2a} es alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆-OR₅ o -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆;
 R₂ es alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆-OR₆, -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ o -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆;
 45 cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉, -C(O)NR₈R₉, -N(R₈)C(O)R₁₀, -N(R₈)CO₂R₁₀, -NHS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₈R₉, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo y heteroarilo;
 R₅ es H o alquilo C₁-C₆;
 R₆ es H o alquilo C₁-C₆;
 50 R₈ es H o alquilo C₁-C₆;
 R₉ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆ o -alquilheteroarilo C₁-C₆; y
 R₁₀ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆ o -alquilheteroarilo C₁-C₆;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

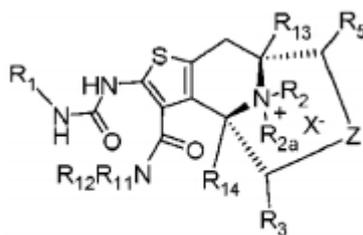
- En una realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₁ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR₉, -OCF₃ -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₁ es 4-clorofenilo.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II') en la que R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que el heteroarilo es piridilo.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -CH₂-ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆-OR₅. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclohexilo.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -CH₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OR₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que X⁻ es Cl⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que X⁻ es Br⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que X⁻ es I⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que X⁻ es CF₃CO₂⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II'), en la que X⁻ es Cl⁻, Br⁻, I⁻ o CF₃CO₂⁻.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), que tiene la estructura de la Fórmula (II'):



Fórmula (II'');

en la que:

- 5 X es un contraión;
 R_{2a} es alquilo C₁-C₆;
 R₂ es alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆-OR₆, -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ o -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆; y R₆ es H o alquilo C₁-C₆;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -CH₂-ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃.
- 25 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R_{2a} es -CH₂CH₃.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -CH₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OR₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃.
- 40 En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que X⁻ es Cl⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que X⁻ es Br⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que X⁻ es I⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que X⁻ es CF₃CO₂⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II''), en la que X⁻ es Cl⁻, Br⁻, I⁻ o CF₃CO₂⁻.
- 45 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa):



Fórmula (IIa);

en la que:

- 5 X es un contraión;
Z es un enlace simple, un enlace doble, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;
R₁ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₄;
R_{2a} es alquilo C₁-C₆, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6\text{-OR}_5$ o $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$;
R₂ es alquilo C₁-C₆, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6\text{-OR}_6$, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$ o $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6\text{-CO}_2\text{R}_6$;
10 R₃ y R₅ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆; o
R₃ y R₅ juntos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, un anillo heterocicloalquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, un anillo arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C(O)R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$,
15 $-\text{C(O)NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N(R}_8\text{)C(O)R}_{10}$, $-\text{N(R}_8\text{)CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}_{10}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,
heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo y heteroarilo;
R₆ es H o alquilo C₁-C₆;
R₈ es H o alquilo C₁-C₆;
R₉ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, $-\text{alquilarilo C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1\text{-C}_6$;
20 R₁₀ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, $-\text{alquilarilo C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1\text{-C}_6$;
R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$, $-\text{alquilarilo C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1\text{-C}_6$;
R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$, $-\text{alquilarilo C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1\text{-C}_6$; o R₁₁ y R₁₂ junto con el nitrógeno al que están unidos
25 forman un anillo heterocicloalquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; y
R₁₃ y R₁₄ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆;
- o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En una realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₁ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C(O)R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C(O)R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₁ es 4-clorofenilo.
- 40 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C(O)R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C(O)R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que el heteroarilo es piridilo.
- En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₁ y R₁₂ son cada uno alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₁ y R₁₂ son cada uno $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilarilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₁ es H y R₁₂ es alquilheteroarilo C₁-C₆.

55

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno -CH₃.

5 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₃ y R₅ son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₃ y R₅ son cada uno -CH₃.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa) en la que R₁₁ y R₁₂ son cada uno H.

10 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -CH₂-ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃.

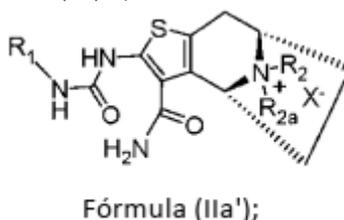
20 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆-OR₅. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclohexilo.

30 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -CH₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OR₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃.

45 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que Z es un enlace simple. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que Z es un enlace doble. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que Z es -CH₂-. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que Z es -O-.

50 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que X⁻ es Cl⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que X⁻ es Br⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que X⁻ es I⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que X es CF₃CO₂. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), en la que X⁻ es Cl⁻, Br⁻, I⁻ o CF₃CO₂⁻.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), que tiene la estructura de la Fórmula (IIa'):



55 en la que:

X es un contraión;

R₁ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₄;

R_{2a} es alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆-OR₅ o -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆;
 R₂ es alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆-OR₆, -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ o -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆;
 cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉,
 -C(O)NR₈R₉, -N(R₈)C(O)R₁₀, -N(R₈)CO₂R₁₀, -NHS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₈R₉, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,
 heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo y heteroarilo;

R₅ es H o alquilo C₁-C₆;

R₆ es H o alquilo C₁-C₆;

R₈ es H o alquilo C₁-C₆;

R₉ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆ o -
 alquilheteroarilo C₁-C₆; y

R₁₀ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆ o -
 alquilheteroarilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal
 farmacéuticamente aceptable, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₁ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄.
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más
 R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que
 cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉,
 alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₁ es fenilo
 sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR₉, -
 OCF₃, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₁ es 4-
 clorofenilo.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa') en la que R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o
 más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄,
 en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -
 C(O)R₁₀, -CO₂R₉, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que
 R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN,
 -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la
 que el heteroarilo es piridilo.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un
 compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂
 es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra
 realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto
 de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'),
 en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es -CH₂-
 ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización
 es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula
 (IIa'), en la que R₂ es -CH₂-ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es alquilo
 C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra
 realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃.

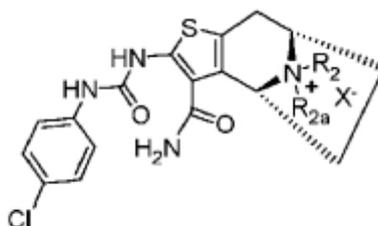
En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un
 compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que
 R_{2a} es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆-OR₅. En otra
 realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto
 de Fórmula (IIa'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula
 (IIa'), en la que R_{2a} es -CH₂-C₃-C₆cicloalquilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R_{2a} es -
 CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclobutilo. En otra
 realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto
 de Fórmula (IIa'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclohexilo.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra
 realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es -CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un
 compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es -CH₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula
 (IIa'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OR₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'),
 en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la
 que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es -
 alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que
 R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que
 R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es -
 alquilo C₁-C₆-CO₂R₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que R₂ es -
 alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que X⁻ es Cl⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que X⁻ es Br⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que X⁻ es I⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que X⁻ es CF₃CO₂⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa'), en la que X⁻ es Cl⁻, Br⁻, I⁻ o CF₃CO₂⁻.

5

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa), que tiene la estructura de la Fórmula (IIa'')



Fórmula (IIa'');

10 en la que:

X es un contraión;

R_{2a} es alquilo C₁-C₆;

R₂ es alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆-OR₆, -alquilo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ o -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆; y R₆ es H o alquilo C₁-C₆;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En una realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -CH₂-ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃.

25

30

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R_{2a} es -CH₂CH₃.

35

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -CH₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OR₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃.

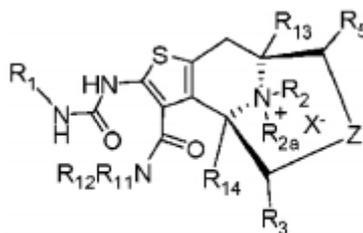
40

45

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que X⁻ es Cl⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que X⁻ es Br⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que X⁻ es I⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que X⁻ es CF₃CO₂⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIa''), en la que X⁻ es Cl⁻, Br⁻, I⁻ o CF₃CO₂⁻.

50

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb):



Fórmula (IIb);

en la que:

- 5 X es un contraión;
 Z es un enlace simple, un enlace doble, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;
 R_1 es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_4 ;
 R_{2a} es alquilo C_1-C_6 , $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6-\text{OR}_5$ o $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6$ cicloalquilo C_3-C_6 ;
 R_2 es alquilo C_1-C_6 , $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6-\text{OR}_6$, $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6$ cicloalquilo C_3-C_6 o $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6-\text{CO}_2\text{R}_6$;
 10 R_3 y R_5 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 ; o
 R_3 y R_5 juntos forman un anillo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, un anillo heterocicloalquilo C_2-C_4
 opcionalmente sustituido, un anillo arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;
 cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 ,
 15 heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo y heteroarilo;
 R_6 es H o alquilo C_1-C_6 ;
 R_8 es H o alquilo C_1-C_6 ;
 R_9 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, $-\text{alquilarilo C}_1-\text{C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1-\text{C}_6$;
 20 R_{10} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, $-\text{alquilarilo C}_1-\text{C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1-\text{C}_6$;
 R_{11} es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6$
 cicloalquilo C_3-C_6 , $-\text{alquilarilo C}_1-\text{C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1-\text{C}_6$;
 R_{12} es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo, $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_6$
 25 cicloalquilo C_3-C_6 , $-\text{alquilarilo C}_1-\text{C}_6$ o $-\text{alquilheteroarilo C}_1-\text{C}_6$; o R_{11} y R_{12} junto con el nitrógeno al que están unidos
 forman un anillo heterocicloalquilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido; y
 R_{13} y R_{14} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;
- o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal
 30 farmacéuticamente aceptable, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En una realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 .
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R_4 .
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_1 es fenilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada
 35 R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$,
 alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_1 es fenilo sustituido
 con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$ y alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_1 es 4-clorofenilo.
- 40 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o
 más R_4 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_1 es heteroarilo sustituido con uno o más R_4 ,
 en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$,
 alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_1
 es heteroarilo sustituido con uno o más R_4 , en la que cada R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$,
 45 $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$ y alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que
 el heteroarilo es piridilo.

- En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_{11} y R_{12} son cada uno alquilo C_1-C_6 . En otra realización
 es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_{11} y R_{12} son cada uno $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de
 50 Fórmula (IIb) en la que R_{11} es H y R_{12} es alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que
 R_{11} es H y R_{12} es $-\text{CH}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_{11} es H y R_{12} es cicloalquilo
 C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_{11} es H y R_{12} es alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 .
 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_{11} es H y R_{12} es alquilarilo C_1-C_6 . En otra
 55 realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_{11} es H y R_{12} es alquilheteroarilo C_1-C_6 .

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_{13} y R_{14} son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_{13} y R_{14} son cada uno $-CH_3$.

5 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_3 y R_5 son cada uno H. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_3 y R_5 son cada uno $-CH_3$.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb) en la que R_{11} y R_{12} son cada uno H.

10 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 . En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R_2 es $-CH_2CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es alquilo $C_1-C_6-OR_6$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6-OH . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-CH_2-$ ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-CH_2-$ ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-CH_2-$ ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-CH_2-$ ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es alquilo $C_1-C_6-CO_2R_6$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es alquilo $C_1-C_6-CO_2CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es alquilo $C_1-C_6-CO_2CH_2CH_3$.

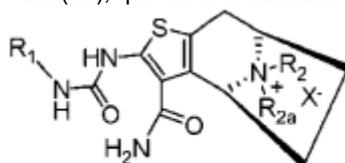
20 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es alquilo C_1-C_6 . En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es $-CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es $-CH_2CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es alquilo $C_1-C_6-OR_5$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es alquilo C_1-C_6-OH . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es $-CH_2-$ ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es $-CH_2-$ ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es $-CH_2-$ ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_{2a} es $-CH_2-$ ciclohexilo.

30 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es alquilo C_1-C_6 y R_{2a} es alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-CH_3$ y R_{2a} es $-CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-CH_2CH_3$ y R_{2a} es $-CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-alquilo C_1-C_6-OR_6$ y R_{2a} es alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-alquilo C_1-C_6-OH$ y R_{2a} es alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-alquilo C_1-C_6-OH$ y R_{2a} es $-CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-alquilo C_1-C_6$ cicloalquilo C_3-C_6 y R_{2a} es alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-alquilo C_1-C_6$ cicloalquilo C_3-C_6 y R_{2a} es $-CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 y R_{2a} es $-CH_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-alquilo C_1-C_6-CO_2R_6$ y R_{2a} es alquilo C_1-C_6 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que R_2 es $-alquilo C_1-C_6-CO_2CH_3$ y R_{2a} es $-CH_3$.

45 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que Z es un enlace simple. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que Z es un enlace doble. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que Z es $-CH_2-$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que Z es $-O-$.

50 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que X^- es Cl^- . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que X^- es Br^- . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que X^- es I^- . En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que X^- es $CF_3CO_2^-$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), en la que X^- es Cl^- , Br^- , I^- o $CF_3CO_2^-$.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), que tiene la estructura de la Fórmula (IIb'):



Fórmula (IIb');

en la que:

55

X^- es un contraión;

R_1 es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_4 ;

R_{2a} es alquilo C_1-C_6 , $-alquilo C_1-C_6-OR_5$ o $-alquilo C_1-C_6$ cicloalquilo C_3-C_6 ;

- R₂ es alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆-OR₆, -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ o -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆;
 cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉,
 -C(O)NR₈R₉, -N(R₈)C(O)R₁₀, -N(R₈)CO₂R₁₀, -NHS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₈R₉, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,
 heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo y heteroarilo;
- 5 R₅ es H o alquilo C₁-C₆;
 R₆ es H o alquilo C₁-C₆;
 R₈ es H o alquilo C₁-C₆;
 R₉ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆ o -
 alquilheteroarilo C₁-C₆; y
- 10 R₁₀ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆ o -
 alquilheteroarilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En una realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₁ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉,
 20 alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₁ es fenilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₁ es 4-clorofenilo.
- 25 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb') en la que R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -NR₈R₉, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₁ es heteroarilo sustituido con uno o más R₄, en la que cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que el heteroarilo es piridilo.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II), en la que R₂ es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -CH₂-C₃-C₆cicloalquilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -CH₂-ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃.

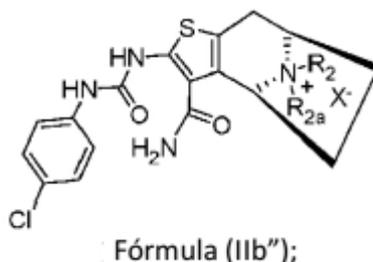
45 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆-OR₅. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R_{2a} es -CH₂-ciclohexilo.

55 En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -CH₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OR₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃.

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que X⁻ es Cl⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que CX⁻ es Br⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que X⁻ es I⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que X⁻ es CF₃CO₂⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb'), en la que X⁻ es Cl⁻, Br⁻, I⁻ o CF₃CO₂⁻.

5

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb), que tiene la estructura de la Fórmula (IIb'')



en la que:

10

X es un contraión;

R_{2a} es alquilo C₁-C₆;

R₂ es alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆-OR₆, -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ o -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆; y R₆ es H o alquilo C₁-C₆;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En una realización, un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -CH₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OR₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-OH. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -CH₂-ciclopropilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -CH₂-ciclobutilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -CH₂-ciclopentilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -CH₂-ciclohexilo. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂R₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆-CO₂CH₂CH₃.

30

En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R_{2a} es -CH₂CH₃.

35

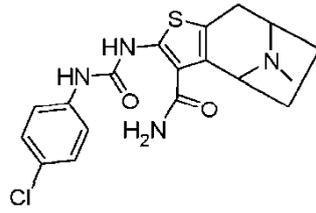
En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es alquilo C₁-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -CH₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OR₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-OH y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆ y R_{2a} es -CH₃. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂R₆ y R_{2a} es alquilo C₁-C₆. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que R₂ es -alquilo C₁-C₆-CO₂CH₃ y R_{2a} es -CH₃.

45

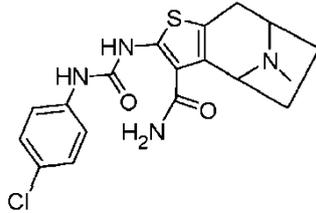
En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que X⁻ es Cl⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que X⁻ es Br⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que X⁻ es I⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que X⁻ es CF₃CO₂⁻. En otra realización es un compuesto de Fórmula (IIb''), en la que X⁻ es Cl⁻, Br⁻, I⁻ o CF₃CO₂⁻.

50

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:



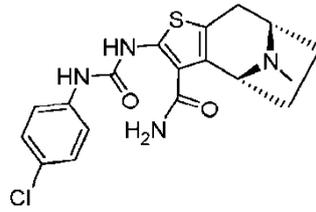
En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:



5

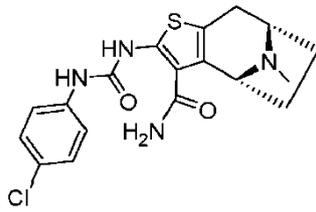
o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:



10

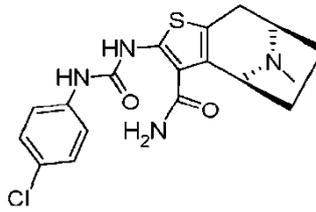
En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:



15

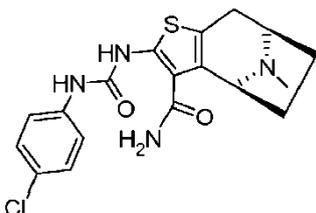
o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:



20

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Síntesis de Compuestos

5

En algunas realizaciones, la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria se realiza con el uso de los medios descritos en la bibliografía química, con el uso de los procedimientos descritos en la presente memoria o mediante una combinación de los mismos. Además, los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en la presente memoria pueden variar.

10

En otras realizaciones, los materiales de partida y los reactivos usados para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria se sintetizan u obtienen de fuentes comerciales, tales como, pero sin limitarse a, Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) y AcrosOrganics.

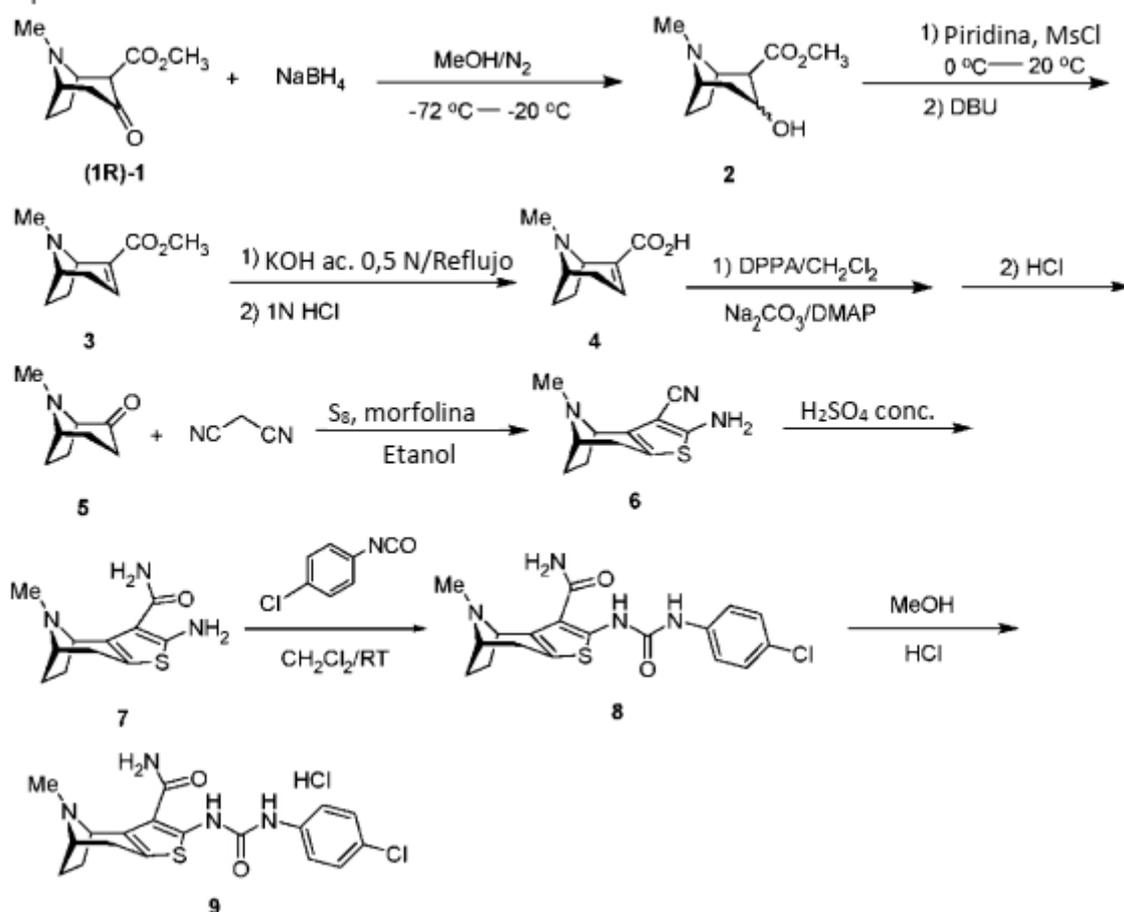
15

En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en la presente memoria, y otros compuestos relacionados que tienen sustituyentes diferentes, se sintetizan con el uso de las técnicas y materiales descritos en la presente memoria así como aquellos que se reconocen en el campo, tal como se describe, por ejemplo, en Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4ta Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4ta Ed., Volúmenes A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3ra Ed., (Wiley 1999). Los procedimientos generales para la preparación del compuesto como se divulga en la presente memoria pueden derivarse de reacciones y las reacciones pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiadas, para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas como se proporciona en la presente memoria.

25

En algunas realizaciones, descritas en la presente memoria, el proceso para la preparación de clorhidrato de (4R,7S)-2-(3-(4-clorofenil)ureido)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida se describe en el Esquema 1:

Esquema 1

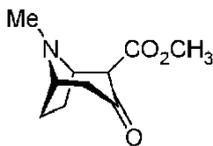


30

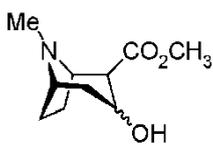
En otro aspecto, descrito en la presente memoria, el proceso para la preparación de clorhidrato de (4R,7S)-2-(3-(4-clorofenil)ureido)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida, comprende:

A) la reacción de un compuesto con la estructura

5

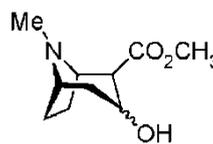


con borohidruro de sodio en presencia de un solvente para producir un compuesto con la estructura



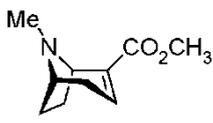
10

B) seguido de la reacción del compuesto con la estructura



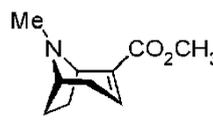
15

con piridina y cloruro de metanosulfonilo en presencia de un solvente, seguido de tratamiento con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) para producir un compuesto con la estructura



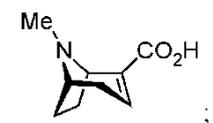
20

C) seguido de la reacción del compuesto con la estructura



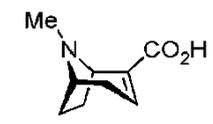
25

con una base acuosa y después un ácido para producir un compuesto con la estructura



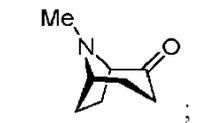
30

D) seguido de la reacción del compuesto con la estructura

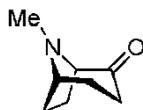


con carbonato de sodio, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de un solvente seguido de tratamiento con un ácido para producir un compuesto con la estructura

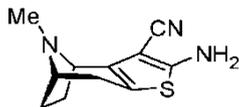
35



E) seguido de la reacción del compuesto con la estructura

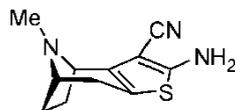


5 con malononitrilo, azufre y morfolina para producir un compuesto con la estructura

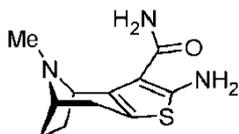


F) seguido de la reacción del compuesto con la estructura

10

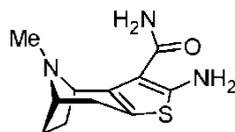


con ácido sulfúrico concentrado para producir un compuesto con la estructura

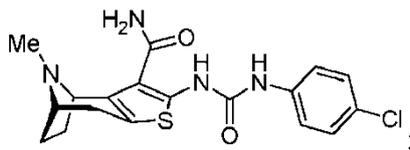


15

G) seguido de la reacción del compuesto con la estructura

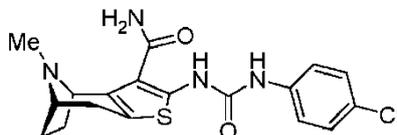


20 con isocianato de 4-clorofenilo en presencia de un solvente para producir un compuesto con la estructura



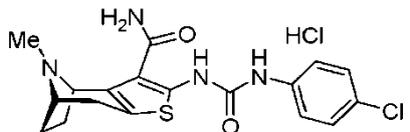
H) seguido de la reacción del compuesto con la estructura

25



con ácido clorhídrico en presencia de un solvente produce clorhidrato de (4R,7S)-2-(3-(4-clorofenil)ureido)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida que tiene la estructura

30



En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, la base se selecciona de MOH, M_2CO_3 y $MHCO_3$ en los que M se selecciona de litio, sodio, potasio y cesio; 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), $R_1R_2R_3N$ en el que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, la base es MOH. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, la base es NaOH. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, la base es KOH. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, la base es 1,8-

35

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, la base es $R_1R_2R_3N$ en el que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, la base es $R_1R_2R_3N$ en el que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno etilo. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, la base es $R_1R_2R_3N$ en el que R_1 y R_2 son isopropilo y R_3 es etilo.

5

En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el ácido es un ácido inorgánico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido metafosfórico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido clorhídrico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido bromhídrico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido sulfúrico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido fosfórico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido metafosfórico.

10

En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el ácido es un ácido orgánico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el ácido es un ácido orgánico, en las que el ácido orgánico es ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido L-málico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico o ácido valproico.

15

20

25

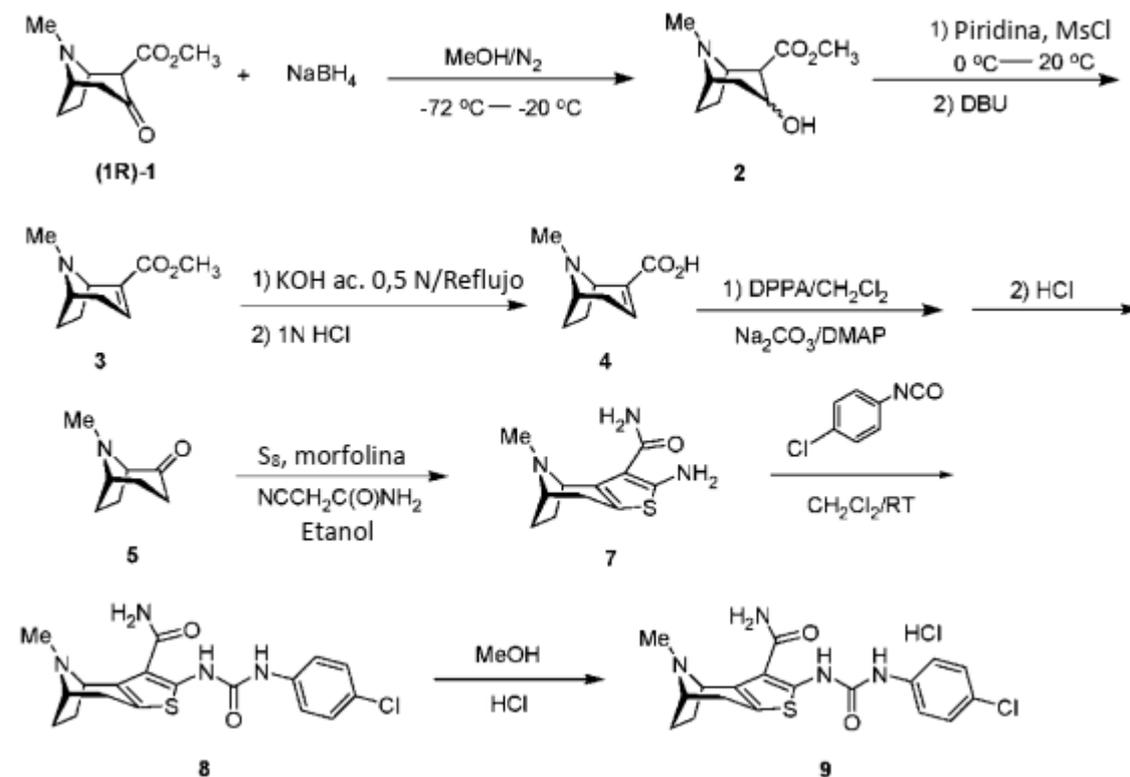
30

35

En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el solvente se selecciona de agua, C_1-C_6 alcohol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, tolueno, diclorometano, dicloroetano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el solvente es agua. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el solvente es C_1-C_6 alcohol. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el solvente es metanol. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el solvente es isopropanol. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el solvente es tetrahidrofurano. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el solvente es 2-metiltetrahydrofurano. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el solvente es tolueno. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el solvente es diclorometano. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 1, el solvente es dicloroetano.

En algunas realizaciones, descritas en la presente memoria, el proceso para la preparación de clorhidrato de (4R,7S)-2-(3-(4-clorofenil)ureido)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida se describe en el Esquema 2:

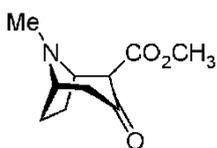
Esquema 2



En otro aspecto, descrito en la presente memoria, el proceso para la preparación de clorhidrato de (4R,7S)-2-(3-(4-clorofenil)ureido)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida, comprende:

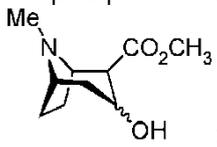
5

A) la reacción de un compuesto con la estructura

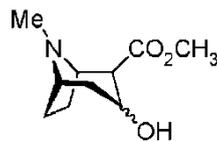


10

con borohidruro de sodio en presencia de un solvente para producir un compuesto con la estructura

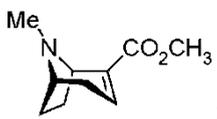


B) seguido de la reacción del compuesto con la estructura



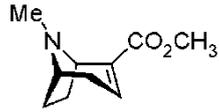
15

con piridina y cloruro de metanosulfonilo en presencia de un solvente, seguido de tratamiento con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) para producir un compuesto con la estructura

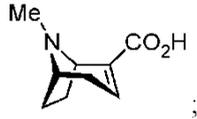


20

C) seguido de la reacción del compuesto con la estructura

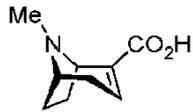


5 con una base acuosa y después un ácido para producir un compuesto con la estructura



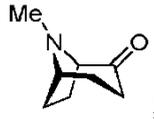
D) seguido de la reacción del compuesto con la estructura

10



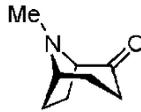
con carbonato de sodio, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de un solvente seguido de tratamiento con un ácido para producir un compuesto con la estructura

15

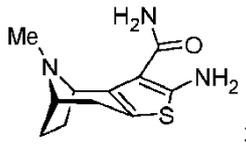


E) seguido de la reacción del compuesto con la estructura

20

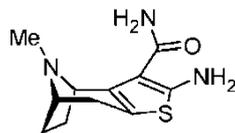


con $\text{NCCH}_2\text{C(O)NH}_2$, azufre y morfolina para producir un compuesto con la estructura



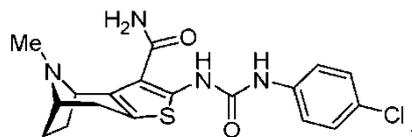
25

F) seguido de la reacción del compuesto con la estructura

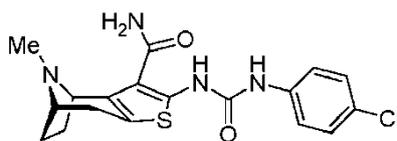


30

con isocianato de 4-clorofenilo en presencia de un solvente para producir un compuesto con la estructura

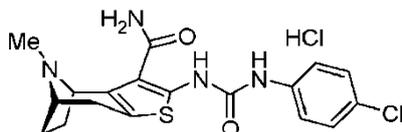


G) seguido de la reacción del compuesto con la estructura



con ácido clorhídrico en presencia de un solvente produce clorhidrato de (4R,7S)-2-(3-(4-clorofenil)ureido)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida que tiene la estructura

5



10

15

En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, la base se selecciona de MOH, M_2CO_3 y $MHCO_3$ en los que M se selecciona de litio, sodio, potasio y cesio; 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), $R_1R_2R_3N$ en el que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, la base es MOH. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, la base es NaOH. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, la base es KOH. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, la base es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, la base es $R_1R_2R_3N$ en el que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, la base es $R_1R_2R_3N$ en el que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno etilo. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, la base es $R_1R_2R_3N$ en el que R_1 y R_2 son isopropilo y R_3 es etilo.

20

25

En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el ácido es un ácido inorgánico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido metafosfórico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido clorhídrico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido bromhídrico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido sulfúrico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido fosfórico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el ácido es un ácido inorgánico en las que el ácido inorgánico es ácido metafosfórico.

30

35

En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el ácido es un ácido orgánico. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el ácido es un ácido orgánico, en las que el ácido orgánico es ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido L-málico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxiitanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilénbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico o ácido valproico.

40

45

En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el solvente se selecciona de agua, C_1-C_6 alcohol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, tolueno, diclorometano, dicloroetano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el solvente es agua. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el solvente es C_1-C_6 alcohol. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el solvente es metanol. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el solvente es isopropanol. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el solvente es tetrahidrofurano. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el solvente es 2-metiltetrahydrofurano. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el solvente es tolueno. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el solvente es diclorometano. En algunas realizaciones del proceso del Esquema 2, el solvente es dicloroetano.

Uso de grupos protectores

50

55

En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y prevenir que tales grupos participen en reacciones químicas hasta que se elimine el grupo protector. Se prefiere que cada grupo protector sea eliminable por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares cumplen el requisito de eliminación diferencial.

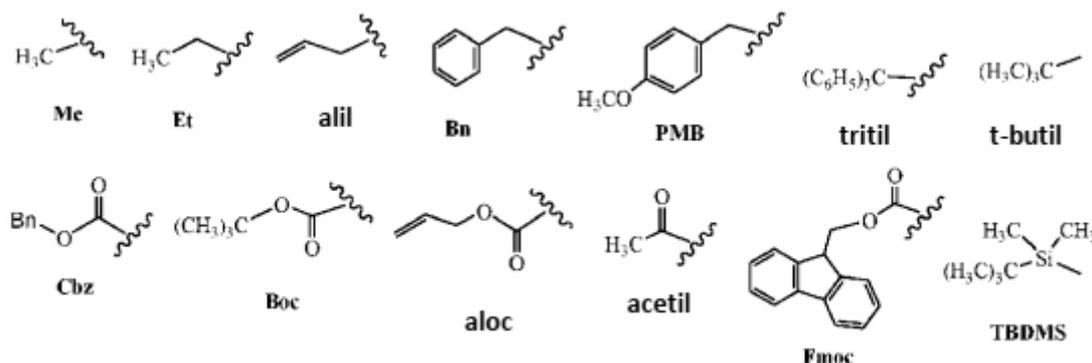
Los grupos protectores se eliminan opcionalmente con ácido, base, condiciones reductoras (tales como, por ejemplo, hidrogenólisis) y/o condiciones oxidativas. Los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son

sensibles a ácidos y pueden usarse para proteger restos reactivos carboxi e hidroxi en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son eliminables por hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son sensibles a bases. Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi pueden bloquearse con grupos sensibles a bases tales como, pero sin limitarse a, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminos bloqueados con grupos sensibles a ácidos tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son estables frente a ácidos y bases pero eliminables por hidrólisis.

Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi pueden bloquearse con grupos protectores eliminables por hidrólisis tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amino capaces de formar enlaces de hidrógeno con ácidos pueden bloquearse con grupos sensibles a bases tales como Fmoc. Los restos reactivos de ácido carboxílico pueden protegerse por conversión a compuestos de éster simples como se ejemplifica en la presente memoria, lo que incluye la conversión a ésteres de alquilo, o pueden bloquearse con grupos protectores eliminables por oxidación tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes pueden bloquearse con sililcarbamatos sensibles al flúor.

Los grupos bloqueadores alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácido y base ya que los primeros son estables y opcionalmente pueden eliminarse posteriormente mediante catalizadores metálicos o pi-ácidos. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se desprotege opcionalmente con una reacción catalizada por Pd0 en presencia de grupos protectores carbamato de t-butilo sensible a ácido o acetato de amina sensible a base. Otra forma más de grupo protector es una resina a la que puede unirse un compuesto o intermediario. Siempre que el residuo se una a la resina, ese grupo funcional se bloquea y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

Típicamente, los grupos bloqueadores/protectores pueden seleccionarse de:



Otros grupos protectores, además de una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se describen en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999 y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994.

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de administración

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional con el uso de uno o más portadores fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos a preparaciones que opcionalmente se usan farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida. Detalles adicionales sobre los excipientes adecuados para las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

Una composición farmacéutica, como se usa en la presente memoria, se refiere a una mezcla de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) descrito en la presente memoria, con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Al llevar a la práctica los procedimientos de tratamiento o el uso proporcionado en la presente memoria, cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en la presente memoria se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno, o afección a ser tratada. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano. Las cantidades terapéuticamente eficaces dependen de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se usan opcionalmente solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas (como en la terapia de combinación).

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se administran opcionalmente a un sujeto por múltiples vías de administración, que incluyen, pero sin limitarse a, las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Por otra parte, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, que incluyen un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) descrito en la presente memoria, se formulan opcionalmente en cualquier forma de dosificación adecuada, que incluye pero sin limitarse a, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, pastillas, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

Los compuestos y/o composiciones pueden administrarse de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, por medio de la inyección del compuesto directamente en un órgano o tejido, a menudo en una preparación de depósito o una formulación de liberación sostenida. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Además, el fármaco puede administrarse en un sistema de suministro de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de órgano. Los liposomas se dirigirán al órgano y este los captará selectivamente. Además, el fármaco puede proporcionarse en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en la presente memoria pueden fabricarse de manera convencional, tal como, a modo de ejemplo solamente, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) descrito en la presente memoria, como un ingrediente activo en forma de ácido libre o de base libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Además, los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria incluyen el uso de formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como de metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente memoria. Además, muchos de los compuestos descritos en la presente memoria existen en formas solvatadas así como no solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos expuestos en la presente memoria se consideran también divulgados en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria pueden incluir además uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen opcionalmente al mezclar uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) descritos en la presente memoria, opcionalmente triturar la mezcla resultante y procesar la mezcla de gránulos, después de adicionar los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos, pastillas o cápsulas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, pueden adicionarse agentes desintegrantes, tales como la croscarmelosa de sodio reticulada, la polivinilpirrolidona, el agar o el ácido algínico o una sal del mismo tal como el alginato de sodio.

Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Los tintes o pigmentos se pueden adicionar a los comprimidos o a los recubrimientos de las grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de las dosis del compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que se usan por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener opcionalmente los ingredientes activos mezclados con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o glicoles de polietileno líquidos. Además, pueden adicionarse los estabilizadores.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas divulgadas en la presente memoria pueden estar en forma de un comprimido (que incluye un comprimido de suspensión, un comprimido de fusión rápida, un comprimido de desintegración por mordida, un comprimido de desintegración rápida, un comprimido efervescente o un comprimido), una pastilla, un polvo (que incluye un polvo empacado estéril, un polvo dispensable o un polvo efervescente), una

5 cápsula (que incluye cápsulas blandas o duras, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina de origen animal o HPMC de origen vegetal o "cápsulas de espolvoreado"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación multiparticuladas, bolillas, gránulos o un aerosol. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En otras realizaciones adicionales, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, que incluye pero sin limitarse a, un comprimido de fusión rápida. Además, las formulaciones farmacéuticas de los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse como una cápsula única o en forma de dosificación de cápsulas múltiples. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra en dos, o tres, o cuatro, cápsulas o comprimidos.

10 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes y cápsulas, se preparan al mezclar partículas de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) descrito en la presente memoria, con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezcla a granel como homogéneas, se entiende que las partículas del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) descrito en la presente memoria, se dispersan de manera uniforme en toda la composición de modo que la composición pueda subdividirse en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Las dosis unitarias individuales pueden incluir además recubrimientos de película, que se desintegran tras la ingestión oral o tras el contacto con diluyente. Estas formulaciones se fabrican opcionalmente mediante técnicas farmacológicas convencionales.

20 Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) descrito en la presente memoria, y opcionalmente uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un portador compatible, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente saborizante, agente edulcorante, agente desintegrante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizador, potenciador de penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante o una o más combinaciones de los mismos. En otros aspectos más, con el uso de procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ma edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del compuesto descrito en la presente memoria. En una realización, algunas o todas las partículas del compuesto descrito en la presente memoria están recubiertas. En otra realización, algunas o todas las partículas del compuesto descrito en la presente memoria están microencapsuladas. En otra realización más, las partículas del compuesto descrito en la presente memoria no están microencapsuladas y no están recubiertas.

35 Los portadores adecuados para el uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soja, cloruro de sodio, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, estearoil lactilato de sodio, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

40 Los agentes de relleno adecuados para el uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

50 Para liberar el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) de una matriz de forma de dosificación sólida de la manera más eficiente posible, a menudo se usan desintegrantes en la formulación, especialmente cuando las formas de dosificación se comprimen con aglutinante. Los desintegrantes ayudan a romper la matriz de la forma de dosificación mediante hinchamiento o acción capilar cuando la humedad se absorbe en la forma de dosificación. Los desintegrantes adecuados para el uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a, almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de papa, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o almidón glicolato de sodio tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como almidón glicolato de sodio, un polímero reticulado tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de aluminio y magnesio), una goma tal como agar, guar, algarroba, Karaya, pectina o tragacanto, almidón glicolato de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio en combinación con almidón y similares.

65 Los aglutinantes imparten cohesión a las formulaciones de formas de dosificación oral sólidas: para la formulación de cápsulas rellenas de polvo, ayudan a la formación de aglomerados que opcionalmente se usan como relleno de cápsulas de cubierta blanda o dura y para la formulación de comprimidos, garantizan que el comprimido permanezca

intacto después de la compresión y ayudan a asegurar la uniformidad de la mezcla antes a una etapa de compresión o relleno. Los materiales adecuados para el uso como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Hipromelosa USP Pharmacoat-603, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (Aqoate HS-LF y HS), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Kluccel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de aluminio y magnesio, ácidos de polisacáridos, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, crospovidona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), lactosa, una goma natural o sintética tal como acacia, tragacanto, goma de ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, almidón, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 y Povidone® K-12), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares.

En general, se usan niveles de aglutinante de 20-70 % en formulaciones de cápsulas de gelatina rellenas de polvo. El nivel de uso de aglutinante en las formulaciones de comprimidos varía si es por compresión directa, granulación en húmedo, compactación con rodillo o por el uso de otros excipientes tales como rellenos que pueden actuar como aglutinantes moderados. En algunas realizaciones, los formuladores determinan el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero un nivel de uso de aglutinante de hasta 70 % es común en formulaciones de comprimidos.

Los lubricantes o agentes de deslizamiento adecuados para el uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearilfumerato de sodio, sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol o un metoxipolietilenglicol tal como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitostearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, laurilsulfato de magnesio o sodio y similares.

Los diluyentes adecuados para el uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a, azúcares (que incluyen lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (que incluyen dextratos y maltodextrina), polioles (que incluyen manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares.

Los agentes humectantes adecuados para el uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietileno sorbitán, monolaurato de polioxietileno sorbitán, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, Polyquat 10®), oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS y similares.

Los tensioactivos adecuados para el uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán, polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF) y similares.

Los agentes de suspensión adecuados para el uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a, polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, por ejemplo, se selecciona opcionalmente el polietilenglicol que tenga un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o aproximadamente 5400 a aproximadamente 7000, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tales como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma de acacia, goma guar, xantanos, que incluyen goma xantana, azúcares, celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

Los antioxidantes adecuados para el uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio y tocoferol.

Existe una superposición considerable entre los aditivos usados en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria. Por lo tanto, los aditivos enumerados anteriormente deben tomarse como meramente ejemplares, y no limitantes, de los tipos de aditivos que pueden incluirse en formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

En otras realizaciones, una o más capas de la formulación farmacéutica están plastificadas. Ilustrativamente, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Los plastificantes adecuados pueden adicionarse de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 50 % en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero sin limitarse a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos

acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

5 Los comprimidos comprimidos son formas de dosificación sólidas preparadas mediante la compactación de la mezcla a granel de las formulaciones descritas anteriormente. En diversas realizaciones, los comprimidos comprimidos que se diseñan para disolverse en la boca incluirán uno o más agentes saborizantes. En otras realizaciones, los comprimidos comprimidos incluirán una película que rodea el comprimido comprimido final. En algunas realizaciones, el recubrimiento de película puede proporcionar una liberación retardada de los compuestos de Fórmula (I) descritos en la presente memoria a partir de la formulación. En otras realizaciones, el recubrimiento de película ayuda al cumplimiento del paciente (por ejemplo, recubrimientos Opadry® o recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película que incluyen Opadry® varían típicamente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % del peso del comprimido. En otras realizaciones, los comprimidos comprimidos incluyen uno o más excipientes.

15 Una cápsula puede prepararse, por ejemplo, colocando la mezcla a granel de la formulación del compuesto descrito anteriormente, dentro de una cápsula. En algunas realizaciones, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otras realizaciones, las formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas que no son de gelatina tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación se coloca en una cápsula de espolvoreado, en las que la cápsula puede tragarse entera o la cápsula puede abrirse y el contenido se espolvorea sobre los alimentos antes de comerlos. En algunas realizaciones, la dosis terapéutica se divide en múltiples cápsulas (por ejemplo, dos, tres o cuatro). En algunas realizaciones, la dosis completa de la formulación se suministra en forma de una cápsula.

25 En diversas realizaciones, las partículas del compuesto de Fórmula (I) descrito en la presente memoria y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como un comprimido, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegra sustancialmente dentro de menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos o menos de aproximadamente 60 minutos, después de la administración oral, para liberar así la formulación al fluido gastrointestinal.

30 En otro aspecto, las formas de dosificación pueden incluir formulaciones microencapsuladas. En algunas realizaciones, uno o más de otros materiales compatibles están presentes en el material de microencapsulación. Los materiales ejemplares incluyen, pero sin limitarse a, modificadores de pH, facilitadores de erosión, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes saborizantes y materiales portadores tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

40 Los compuestos microencapsulados descritos en la presente memoria pueden formularse mediante procedimientos que incluyen, por ejemplo, procesos de secado por pulverización, procesos de solvente en disco giratorio, procesos de fusión en caliente, procedimientos de enfriamiento por pulverización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación por suspensión giratoria, polimerización en interfase líquido-gas o sólido-gas, extrusión a presión o baño de extracción con solvente por pulverización. Además de estos, también podrían usarse varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación compleja, evaporación de solventes, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medios líquidos, polimerización in situ, secado en líquido y desolvatación en medios líquidos. Además, también pueden usarse otros procedimientos tales como compactación por rodillo, extrusión/esferonización, coacervación o recubrimiento de nanopartículas.

50 Las formas de dosificación oral sólidas farmacéuticas que incluyen las formulaciones descritas en la presente memoria, que incluyen un compuesto descrito en la presente memoria, pueden formularse además para proporcionar una liberación controlada del compuesto de Fórmula (I). La liberación controlada se refiere a la liberación de los compuestos descritos en la presente memoria a partir de una forma de dosificación en la que se incorpora de acuerdo con un perfil deseado durante un período de tiempo prolongado. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, perfiles de liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil y liberación retardada. A diferencia de las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten el suministro de un agente a un sujeto durante un período de tiempo prolongado de acuerdo con un perfil predeterminado. Tales velocidades de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente eficaces de agente durante un período de tiempo prolongado y así proporcionar un período de respuesta farmacológica más largo mientras se minimizan los efectos secundarios en comparación con las formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Tales períodos de respuesta más largos proporcionan muchos beneficios inherentes que no se logran con las preparaciones de liberación inmediata de corta duración correspondientes.

65 En otras realizaciones, las formulaciones descritas en la presente memoria, que incluyen un compuesto de Fórmula (I) descrito en la presente memoria, se suministran con el uso de una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retraso controlado o en sitios específicos. Las formas de dosificación pulsátil pueden administrarse con el uso de una variedad de formulaciones pulsátiles que incluyen, pero sin limitarse a, las

descritas en las patentes de Estados Unidos núm. 5,011,692; 5,017,381; 5,229,135; 5,840,329; 4,871,549; 5,260,068; 5,260,069; 5,508,040; 5,567,441 y 5,837,284.

- 5 Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada son adecuados para el uso con las formulaciones descritas en la presente memoria. Los ejemplos de tales sistemas de suministro incluyen, por ejemplo, sistemas basados en polímeros, tales como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas basados en no polímeros que son lípidos, que incluyen esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos, o grasas neutras, tales como mono-, di- y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, comprimidos comprimidos con el uso de aglutinantes convencionales y similares. Ver, por ejemplo, Liberman y otros, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209–214 (1990); Singh y otros, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2da Ed., pp. 751–753 (2002); las patentes de Estados Unidos núm. 4,327,725; 4,624,848; 4,968,509; 5,461,140; 5,456,923; 5,516,527; 5,622,721; 5,686,105; 5,700,410; 5,977,175; 6,465,014; y 6,932,983.
- 10
- 15 En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de los compuestos descritos en la presente memoria, por ejemplo, compuestos de Fórmula (I) y al menos un agente dispersante o un agente de suspensión para la administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para suspensión, y al mezclarlas con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.
- 20 Las formas de dosificación de formulación líquida para administración oral pueden ser suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero sin limitarse a, dispersiones orales acuosas, emulsiones, soluciones, elixires, geles y jarabes farmacéuticamente aceptables. Ver, por ejemplo, Singh y otros, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2da Ed., pp. 754–757 (2002).
- 25 Las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en la presente memoria pueden permanecer en un estado homogéneo, como se define en *The USP Pharmacists' Pharmacopeia* (edición de 2005, capítulo 905), durante al menos 4 horas. La homogeneidad debe determinarse mediante un procedimiento de muestreo consistente con respecto a la determinación de la homogeneidad de la composición completa. En una realización, una suspensión acuosa puede resuspenderse en una suspensión homogénea mediante agitación física que dura menos de 1 minuto. En otra
- 30 realización, una suspensión acuosa puede resuspenderse en una suspensión homogénea mediante agitación física que dura menos de 45 segundos. En otra realización más, una suspensión acuosa puede resuspenderse en una suspensión homogénea mediante agitación física que dura menos de 30 segundos. En otra realización más, no es necesaria la agitación para mantener una dispersión acuosa homogénea.
- 35 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden incluir agentes edulcorantes tales como, pero sin limitarse a, jarabe de acacia, acesulfame K, alitame, anís, manzana, aspartame, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, caramelo de azúcar y mantequilla, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, chicle, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresca, cítricos frescos, ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glicirrizo (regaliz), uva, toronja, miel, isomalt, limón, lima, crema de limón, glicirrinato de monoamonio (MagnaSweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, bayas mixtas, neohesperidina DC, neotame, naranja, pera, durazno, menta, crema de menta, polvo Prosweet®, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, saflor, sorbitol, hierbabuena, crema de hierbabuena, fresa, crema de fresa, stevia, sucralosa, sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartame, acesulfame de potasio, manitol, talina, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa,
- 40 mandarina, taumatina, tutti fruitti, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol o cualquier combinación de estos ingredientes saborizantes, por ejemplo, anís–mentol, cereza–anís, canela–naranja, cereza–canela, chocolate–menta, miel–limón, limón–lima, limón–menta, mentol–eucalipto, naranja–crema, vainilla–menta y mezclas de los mismos.
- 45
- 50 Para inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa, se usan penetrantes adecuados en la formulación para la barrera a permear. Tales penetrantes generalmente se reconocen en el campo. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas pueden incluir soluciones acuosas o no acuosas,
- 55 preferentemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes generalmente se reconocen en el campo.
- Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con
- 60 adición de un conservante. La composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede estar en una forma adecuada para la inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones apropiadas de inyección oleosa. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos
- 65 tales como el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como el oleato de etilo o triglicéridos, o

liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir preparaciones con soluciones de alta concentración. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

En ciertas realizaciones, pueden emplearse sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria incluyen además un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, entre carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

Generalmente, un agente, tal como un compuesto de Fórmula (I), se administra en una cantidad eficaz para la mejora de, o la prevención del desarrollo de síntomas de, la enfermedad o trastorno (es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz). Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad que sea capaz de prevenir o revertir al menos parcialmente una enfermedad o trastorno. La dosis requerida para obtener una cantidad eficaz puede variar en dependencia del agente, la formulación, la enfermedad o trastorno y el individuo al que se administra el agente.

La determinación de las cantidades eficaces también puede implicar ensayos in vitro en los que se administran dosis variables de agente a células en cultivo y se determina la concentración de agente eficaz para mejorar algunos o todos los síntomas para calcular la concentración requerida in vivo. Las cantidades eficaces también pueden basarse en estudios en animales in vivo.

Un agente puede administrarse antes, concurrentemente con y después de la aparición de los síntomas de una enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, un agente se administra a un sujeto con antecedentes familiares de la enfermedad o trastorno, o que tiene un fenotipo que puede indicar una predisposición a una enfermedad o trastorno o que tiene un genotipo que predispone al sujeto a la enfermedad o trastorno.

Los Métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

composiciones que contienen el(los) compuesto(s) descrito(s) en la presente memoria pueden administrarse para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya sufre de una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o detener al menos parcialmente los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud, el peso y la respuesta a los fármacos del paciente y el criterio del médico que lo trata.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente memoria se administran a un paciente susceptible a o de otra manera en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección particular. Tal cantidad se define como una "dosis o cantidad profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas dependerán además del peso y estado de salud del paciente, y similares. Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa, el estado de salud y la respuesta a los fármacos del paciente y el criterio del médico que lo trata.

En el caso en el que el estado del paciente no mejora, a criterio del doctor la administración de los compuestos puede administrarse crónicamente, es decir, durante un período de tiempo prolongado, que incluye en toda la duración de la vida del paciente para mejorar o de otra manera controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

Una vez que se ha producido la mejora del estado del paciente, se administra una dosis de mantenimiento, si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, a un nivel al que se mantiene la mejora de la enfermedad, trastorno o afección. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas.

La cantidad de un agente dado que corresponderá a tal cantidad variará en dependencia de factores tales como el compuesto particular, la enfermedad o afección y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped que necesita el tratamiento, pero sin embargo puede determinarse de una manera reconocida en el campo de acuerdo a las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que se trata y el sujeto o huésped que se trata. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos estarán típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,02 – aproximadamente 5000 mg al día, en algunas realizaciones, aproximadamente 1 – aproximadamente 1500 mg al día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período de tiempo corto) o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis al día.

La composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosis precisas. En la forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La dosis unitaria puede estar en forma de un empaque que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes se empaquetan en comprimidos o cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones en suspensión acuosa pueden empacarse en recipientes de dosis única que no pueden volver a cerrarse. Alternativamente, pueden usarse recipientes de dosis múltiples que pueden volver a cerrarse, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. A modo de ejemplo solamente, las formulaciones para inyección parenteral pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, que incluye, pero sin limitarse a ampollas, o en recipientes de dosis múltiples, con la adición de un conservante.

Las dosis diarias apropiadas para los compuestos descritos en la presente memoria son de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. En una realización, las dosis diarias son de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Una dosis diaria indicada en el mamífero más grande, que incluye, pero sin limitarse a, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, administrada convenientemente en una dosis única o en dosis divididas, que incluyen, pero sin limitarse a, hasta cuatro veces al día o en forma de liberación prolongada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral incluyen de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. En una realización, la dosis unitaria es aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 500 mg. Los intervalos anteriores son una mera sugerencia, ya que el número de variables en relación a un régimen de tratamiento individual es grande, y desviaciones considerables de estos valores recomendados no son infrecuentes. Tales dosis pueden alterarse en dependencia de una serie de variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, el trastorno o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se trata y el criterio del profesional.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, pero sin limitarse a, la determinación de la LD₅₀ (la dosis letal para 50 % de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los compuestos que muestran índices terapéuticos altos. Los datos obtenidos a partir de ensayos en cultivos celulares y estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosis para el uso en seres humanos. La dosis de tales compuestos está preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de ese intervalo en dependencia de la forma de dosificación que se emplea, y de la vía de administración que se utiliza.

Tratamientos de combinación

Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) descritos en la presente memoria, y las composiciones de los mismos, pueden usarse además en combinación con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su valor terapéutico para la afección a tratar. En general, las composiciones descritas en la presente memoria y otros agentes, en realizaciones donde se emplea la terapia de combinación, no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica y, debido a sus características físicas y químicas diferentes, pueden tener que administrarse por vías diferentes. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, siempre que sea posible, en la misma composición farmacéutica, están dentro del conocimiento del clínico. La administración inicial puede realizarse de acuerdo con los protocolos establecidos reconocidos en el campo y después, en base a los efectos observados, el clínico puede modificar la dosis, los modos de administración y los tiempos de administración.

En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por el paciente al recibir uno de los compuestos de la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula (I), es náuseas, entonces puede ser apropiado administrar un agente antiemético en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria puede incrementarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí solo el adyuvante puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se incrementa). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse mediante la administración de uno de los compuestos descritos en la presente memoria junto con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se trate, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un antibiótico aminoglucósido seleccionado de estreptomina, neomicina, frameticina, paromomicina, sulfato de paromomicina, ribostamicina, kanamicina, amikacina, arbekacina, bekanamicina, dibekacina,

- 5 tobramicina, espectinomina, higromicina B, gentamicina, netilmicina, sisomicina, isepamicina, verdamicina y astromicina. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con estreptomina. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con amikacina. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con neomicina. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con kanamicina. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con gentamicina. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con tobramicina.
- 10 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra durante 1–7 días, y después el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra durante 7 días, y después el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra durante 6 días, y después el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra durante 5 días, y después el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra durante 4 días, y después el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra durante 3 días, y después el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra durante 2 días, y después el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra durante 1 día, y después el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra unos 7 días adicionales después de la administración del antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra unos 6 días adicionales después de la administración del antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra unos 5 días adicionales después de la administración del antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra unos 4 días adicionales después de la administración del antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra unos 3 días adicionales después de la administración del antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra unos 2 días adicionales después de la administración del antibiótico aminoglucósido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra 1 día adicional después de la administración del antibiótico aminoglucósido.
- 40 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) y el antibiótico aminoglucósido se administran en combinación en una forma de dosificación única. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) y el antibiótico aminoglucósido se administran en combinación en formas de dosificación separadas.
- 45 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado de cisplatino y carboplatino. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con cisplatino. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) se administra en combinación con carboplatino.
- 50 La elección particular de los compuestos usados dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su criterio del estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos pueden administrarse concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, en dependencia de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, el estado del paciente y la elección como tal de los compuestos usados. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está dentro del conocimiento del médico después de la evaluación de la enfermedad que se trata y el estado del paciente.
- 60 Las dosis terapéuticamente eficaces pueden variar cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamientos. Los procedimientos para determinar experimentalmente las dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para el uso en regímenes de tratamiento de combinación se describen en la bibliografía. Por ejemplo, el uso de la dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis más bajas y más frecuentes para minimizar los efectos secundarios tóxicos, se ha descrito ampliamente en la bibliografía. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que comienzan y terminan a diversos tiempos para ayudar con el manejo clínico del paciente.
- 65 Para las terapias de combinación descritas en la presente memoria, las dosis de los compuestos administrados conjuntamente variarán por supuesto en dependencia del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico

5 empleado, de la enfermedad o afección que se trata, etcétera. Además, cuando se administra conjuntamente con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse simultáneamente o secuencialmente con el(los) agente(s) biológicamente activo(s). Si se administra secuencialmente, el médico tratante decidirá la secuencia apropiada de administración de proteínas en combinación con el(los) agente(s) biológicamente activo(s).

10 En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), o (IIb) descrito en la presente memoria) pueden administrarse en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si se administran simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos se pueden proporcionar en una forma única, unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, ya sea como una sola pastilla o dos pastillas por separado). Uno de los agentes terapéuticos se puede administrar en dosis múltiples, o ambos, podrán administrarse en dosis múltiples. Si no son simultáneas, el tiempo entre las dosis múltiples puede variar de más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los procedimientos, composiciones y formulaciones de combinación no deben limitarse al uso de solo dos agentes; también se prevé el uso de combinaciones de múltiples agentes terapéuticos.

15 Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir, o mejorar la(s) afección(ones) para las que se busca el alivio, puede modificarse de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno o afección que sufre el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del sujeto. Así, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse de los regímenes de dosificación que se exponen en la presente memoria.

20 Los agentes farmacéuticos que conforman la terapia de combinación divulgada en la presente memoria pueden estar en una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a una administración sustancialmente simultánea. Los agentes farmacéuticos que conforman la terapia de combinación también pueden administrarse secuencialmente, administrando cualquiera de los compuestos terapéuticos mediante un régimen que requiera la administración en dos etapas. El régimen de administración en dos etapas puede requerir la administración secuencial de los agentes activos o la administración espaciada de los agentes activos separados. El período de tiempo entre las múltiples etapas de administración puede variar, desde algunos minutos hasta varias horas, en dependencia de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media plasmática y perfil cinético del agente farmacéutico. La variación circadiana de la concentración de la molécula diana también puede determinar el intervalo de dosis óptimo.

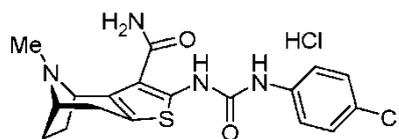
25 Además, los compuestos descritos en la presente memoria también pueden usarse en combinación con procedimientos que pueden proporcionar un beneficio adicional o sinérgico al paciente. A modo de ejemplo solamente, se espera que los pacientes encuentren un beneficio terapéutico y/o profiláctico en los procedimientos descritos en la presente memoria, en la que la composición farmacéutica de un compuesto divulgado en la presente memoria y/o las combinaciones con otros agentes terapéuticos se combinan con pruebas genéticas para determinar si ese individuo es un portador de un gen mutante cuya correlación con ciertas enfermedades o afecciones se conoce.

35 Los compuestos descritos en la presente memoria y las terapias de combinación pueden administrarse antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección y el tiempo de administración de la composición que contiene un compuesto puede variar. Así, por ejemplo, los compuestos pueden usarse como un profiláctico y pueden administrarse continuamente a sujetos con una tendencia a desarrollar afecciones o enfermedades para prevenir la aparición de la enfermedad o afección. La administración inicial puede ser por medio de cualquier vía factible, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección en bolo, infusión durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una pastilla, una cápsula, un parche transdérmico, suministro bucal y similares, o combinación de los mismos. Preferentemente, un compuesto se administra tan pronto como sea posible después que se detecta o sospecha el inicio de una enfermedad o afección y durante un período de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad o afección. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto y la duración puede determinarse con el uso de criterios conocidos.

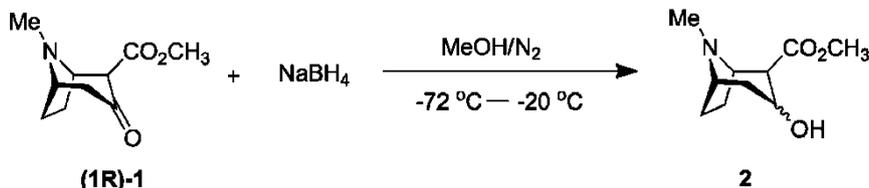
Ejemplos

35 A menos que se indique de otra manera, los reactivos y solventes se usaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Se usaron solventes anhidros y cristalería secada en horno para las transformaciones de síntesis sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron en gel de sílice a menos que se indique de otra manera. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J, se informan en Hertz. Para los espectros de protones el pico de solvente se usó como pico de referencia.

60 **Ejemplo 1: Preparación de clorhidrato de 2-[3-(4-clorofenil)ureido]-6-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (9)**



Etapa 1: (5S)-metil 3-hidroxi-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (2)



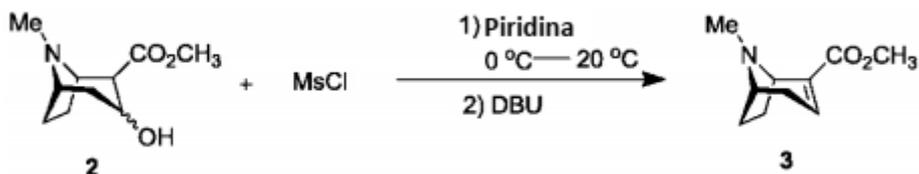
5

A un matraz de fondo redondo de 3 L equipado con una barra de agitación magnética y entrada de nitrógeno se adicionó (R)-2-carbometoxi-3-tropinona 1 (50 g, 254 mmol) y metanol (1,01 L). La mezcla resultante se agitó rápidamente a temperatura ambiente (20 ± 2 °C) bajo nitrógeno durante una hora para dar una solución transparente parda, que se enfrió hasta -72 °C (temperatura interna) en un baño de hielo seco y acetona con agitación continua bajo nitrógeno. Se adicionó borohidruro de sodio (24 g, 635 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó primero a -72 °C (temperatura interna) bajo nitrógeno durante 30 minutos y después se trasladó a otro baño de enfriamiento que se llenó con etanol y se enfrió previamente a -20 °C (temperatura interna) con un enfriador de inmersión. La reacción se agitó a -20 °C bajo nitrógeno durante 16 horas.

Con agitación rápida bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta -72 °C (temperatura interna). La entrada de nitrógeno en el matraz de reacción se reemplazó con un adaptador Claisen. Una junta del adaptador Claisen se conectó a la entrada de nitrógeno. En la otra junta del adaptador Claisen se colocó un embudo de adición tapado con un septo y que contenía HCl conc. (115 ml). Mientras se agitaba rápidamente bajo nitrógeno a -72 °C, la reacción se inactivó mediante la adición de HCl conc. en forma de gotas durante un período de 45 minutos. Una vez finalizada la adición, la suspensión amarilla clara resultante se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente (20 ± 2 °C) durante una hora y después se concentró a presión reducida (Rotovap a 40 °C de temperatura del baño) para dar un sólido oleoso amarillo. Al matraz de fondo redondo de 3 L que contenía el residuo sólido oleoso amarillo se adicionó salmuera (850 ml) en una porción y la solución parda clara resultante se enfrió hasta $0-5$ °C con un baño de hielo. El matraz de fondo redondo de 3 L se equipó nuevamente con un adaptador Claisen, una entrada de nitrógeno y un embudo de adición que contenía hidróxido de amonio conc. (140 ml). Con enfriamiento en baño de hielo y agitación rápida, se vertió hidróxido de amonio a la solución parda clara anterior durante un período de 30 minutos para ajustar el valor de pH a aproximadamente 10. La solución acuosa se extrajo después con dicloruro de metileno (950 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración, la concentración (Rotovap a 40 °C de temperatura del baño) y el secado a alto vacío (bomba de aceite) durante 16 horas dieron un producto sólido oleoso pardo claro 2 (41,5 g, 82 %) que es una mezcla de 3-hidroxitropanos.

30

Etapa 2: (5S)-metil 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-2-carboxilato (3)



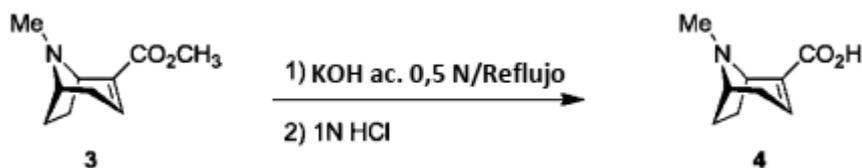
A un matraz de fondo redondo de 2 L secado en horno equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno se adicionó a temperatura ambiente (20 ± 2 °C) compuesto 2 (41,5 g, 208 mmol) y piridina anhidra (414 ml) para formar una solución de color rojo oscuro, que después se enfrió en un baño de hielo con agitación durante 30 minutos. A la solución agitada anterior se vertió cloruro de metanosulfonilo (38,3 ml, 500 mmol) por medio de un embudo de adición graduado durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos con enfriamiento en baño de hielo. Después el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ± 2 °C) bajo N_2 durante 48 horas. El matraz de reacción se enfrió nuevamente en un baño de hielo durante 25 minutos. A la mezcla de reacción se vertió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (156 ml, 1040 mmol) por medio de un embudo de adición graduado durante 40 minutos. Después de finalizar la adición, la agitación continuó durante otros 30 minutos. Después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ± 2 °C) bajo N_2 durante 24 horas.

45

La mezcla de reacción se adicionó cuidadosamente a un matraz de fondo redondo de 5 L cargado con una barra de agitación magnética y éter dietílico (2,5 L) durante 15 minutos con agitación vigorosa. Después de finalizar la adición, la

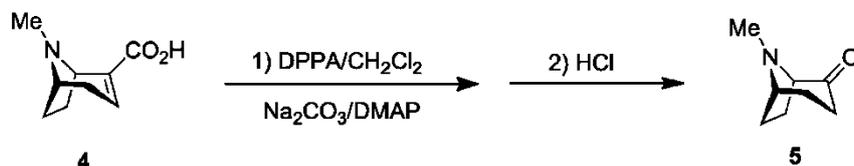
agitación continuó durante otros 10 min y después se detuvo. La mezcla se dejó reposar durante 40 min. La fase de éter de color rojo oscuro se decantó y el residuo se lavó con éter (350 ml x 2). Todas las fases de éter se combinaron y se concentraron a presión reducida (primero se usó bajo vacío para eliminar el éter, después se usó alto vacío para eliminar la mayor parte de la piridina) a una temperatura del baño de agua < 45 °C. para dar un residuo oleoso rojo oscuro (75 g) que se purificó con el uso del sistema de cromatografía automática Teledyne ISCO Combiflash (columna de gel de sílice Rediseq de 330 g, Solvente A: 1 % Et₃N/99 % MeOH/89 % EtOAc en Solvente B: gradiente de 1 % Et₃N/99 % EtOAc) para dar el producto puro 3 (26,3 g, 70 %) como un aceite rojo, más el producto impuro 3 6,6 g; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,82–6,78 (m, 1H, H-3), 3,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H, H-1), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,22 (t, J = 5,5 Hz, 1H, H-5), 2,61 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2,33 (s, 3H, NCH₃), 2,21–2,06 (m, 2H), 1,89–1,70 (m, 2H), 1,54–1,41 (m, 1H); CIMS [M+1]⁺ 182.

Etapa 3: ácido (5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-2-carboxílico (4)



Una solución de compuesto 3 (14,7 g, 81 mmol) en solución acuosa de KOH 0,5 N (324 ml, 162 mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 L se calentó a reflujo (baño de aceite 135–140 °C) durante 40 min. La solución amarilla transparente se enfrió hasta temperatura ambiente (20±2 °C), después se colocó en un baño de hielo y se acidificó con HCl 1 N (~160 ml) hasta pH = 6. La concentración a presión reducida dio un sólido amarillo, que se extrajo con etanol absoluto (400 ml x 3). Los extractos combinados se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4 (13 g, 96 %) como un sólido amarillo claro; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,58–6,52 (m, 1H, H-3), 3,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H, H-1), 3,12 (t, J = 5,2 Hz, 1H, H-5), 2,52–2,41 (m, 1H, H-4_{ax}), 2,20 (s, 3H, NCH₃), 2,05–1,88 (m, 2H), 1,76 (dd, J = 19,5, 4,4 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1,66–1,58 (m, 1H), 1,46–1,36 (m, 1H); CIMS [M+1]⁺ 168.

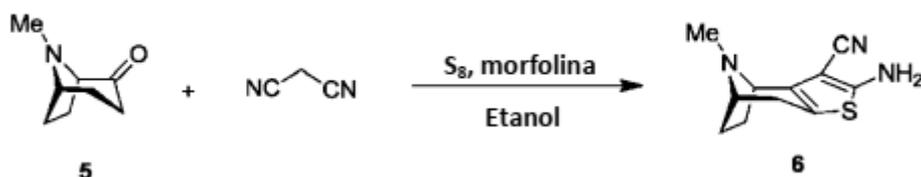
Etapa 4: (5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-ona (5)



A un matraz de fondo redondo de 2 L secado en horno equipado con una barra de agitación magnética y entrada de nitrógeno se adicionó compuesto 4 (13 g, 77,8 mmol), Na₂CO₃ (11,6 g, 109 mmol) y DMAP (238 mg, 1,9 mmol). Bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó dicloruro de metileno anhidro (292 ml) al matraz anterior seguido de la adición de difenilfosforilazida (DPPA) (20,2 ml, 93,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente (20±2 °C) durante 65 horas para formar una suspensión blanquecina a amarilla clara. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (78 ml) seguido de la adición lenta y cuidadosa de HCl 1 N (340 ml). La mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite a 120 °C) durante 50 minutos hasta que cesó la evolución de gas. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se llevó a un nivel básico (pH≈ 10) con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con dicloruro de metileno (500 ml x 2) y cloroformo (500 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración dieron un residuo líquido amarillo (14,95 g), que se purificó con el uso de un sistema de cromatografía automática Teledyne ISCO Combiflash (columna de gel de sílice Rediseq de 220 g, primer eluyente con EtOAc en gradiente de CH₂Cl₂, después con 1 % Et₃N/99 % EtOAc en CH₂Cl₂) para dar el producto puro 5 (6,5 g, 60 %) como un aceite ligeramente amarillo; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,34–3,28 (m, 1H, H-5), 3,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H-1), 2,40 (s, 3H, NCH₃), 2,39–2,15 (m, 5H), 1,81–1,66 (m, 3H).

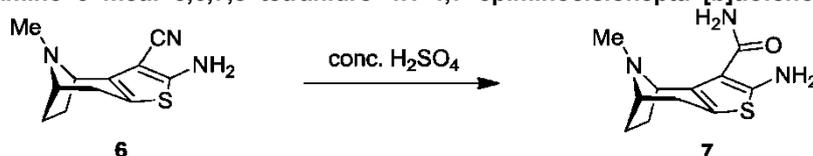
Etapa 5: (4R,7S)-2-amino-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta-

[b]tiofeno-3-carbonitrilo (6)



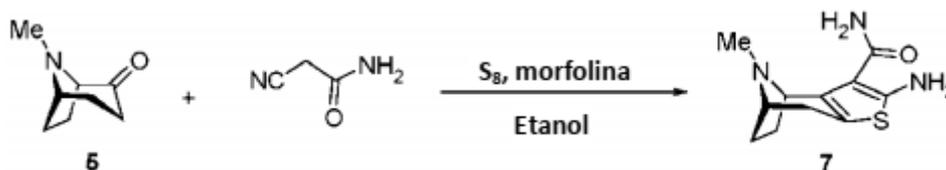
5 A una mezcla de compuesto 5 (6,5 g, 46,7 mmol), malononitrilo (3,39 g, 51,4 mmol) y azufre (1,64 g, 51,4 mmol) en etanol absoluto (75 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en horno a temperatura ambiente (20±2 °C) bajo atmósfera de nitrógeno se vertió morfolina (11 ml, 131 mmol) en 5 minutos. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno con agitación durante 16 horas para dar una solución parda negra oscura. Tras enfriar hasta temperatura ambiente (20±2 °C), la mezcla de reacción se mezcló con 25 g de gel de sílice, se concentró hasta la sequedad y se purificó con el uso de un sistema de cromatografía automática Teledyne ISCO Combiflash (columna de gel de sílice Rediseq de 120 g, eluyente con EtOAc en gradiente de CH₂Cl₂) para dar 6 (9,01 g, 88 %) como un sólido pardo claro; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,02 (s, br, 2H, -NH₂), 3,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H, H-1), 3,36–3,29 (m, 1H, H-5), 2,78 (dd, J = 16,2, 4,4 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2,21 (s, 3H, NCH₃), 2,15–1,95 (m, 3H), 1,70–1,61 (m, 1H), 1,50–1,41 (m, 1H); CIMS [M+1]⁺ 220.

Etapas 6: (4R,7S)-2-amino-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta-[b]tiofeno-3-carboxamida (7)



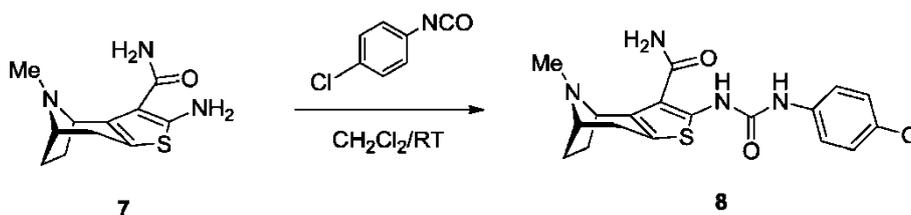
15 Un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con 6 (9,01 g, 41 mmol) y una barra de agitación magnética se enfrió en un baño de hielo. Se vertió lentamente con agitación ácido sulfúrico conc. (41 ml) enfriado previamente en un baño de hielo para formar una solución parda negra oscura. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente (20±2 °C) durante 40 horas y después se enfrió en un baño de hielo y se adicionó lentamente a una solución acuosa de NaOH al 10 % enfriada en baño de hielo (450 ml). La solución acuosa resultante se ajustó a pH = 10 con solución acuosa de NaOH al 10 % y se extrajo con dicloruro de metileno (contiene 5–10 % de metanol, 650 ml × 2) y cloroformo (contiene 5–10 % de metanol, 650 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración dieron 7 (9,36 g, 96 %) como un sólido pardo; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,70 (s, br, 2H, -NH₂), 6,50 (s, br, 2H, -CONH₂), 4,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H, H-1), 3,35–3,25 (m, 1H, H-5), 2,84 (dd, J = 16,2, 4,4 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2,20 (s, 3H, NCH₃), 2,09–1,97 (m, 3H), 1,79–1,69 (m, 1H), 1,50–1,39 (m, 1H); CIMS [M+1]⁺ 238.

Etapas 5/6: (4R,7S)-2-amino-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta-[b]tiofeno-3-carboxamida (7)



30 En un procedimiento alternativo, las transformaciones químicas en las Etapas 5 y 6 se llevaron a cabo en una sola etapa. A una mezcla de (1R)-2-tropinona (32,0 g, 0,23 mol), 2-cianoacetamida (21,6 g, 0,25 mol) y azufre (8,2 g, 0,26 mol) en etanol absoluto (370 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1000 ml secado en horno se vertió morfolina (57,0 g, 0,66 mol) a temperatura ambiente (15±2 °C) bajo atmósfera de nitrógeno en 20 minutos. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno con agitación durante 30 horas para dar una solución. La reacción se repitió una vez. Tras enfriar hasta temperatura ambiente (15±2 °C), los dos lotes de la mezcla de reacción se mezclaron con 180 g de gel de sílice, se concentraron hasta la sequedad y se purificaron con el uso de un sistema de cromatografía automática Combiflash (columna de gel de sílice de 900 g, eluyente con MeOH en gradiente de CH₂Cl₂, 0–10 %). El producto se suspendió con 210 ml de MTBE y se recolectó para proporcionar 7 (89 g, 82 %) como un sólido amarillo claro.

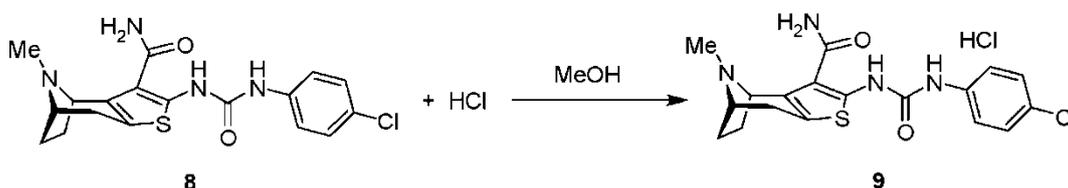
Etapas 7: (4R,7S)-2-(3-(4-clorofenil)ureido)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida (8)



45 A una mezcla de 7 (9,36 g, 39,5 mmol) y cloruro de metileno anhidro (360 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 L a temperatura ambiente (20±2 °C) en atmósfera de nitrógeno se vertió a través de un embudo de adición una solución de isocianato de 4-clorofenilo (6,67 g, 43,5 mmol) en cloruro de metileno anhidro (250 ml) durante 20 minutos. Después de

finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (20 ± 2 °C) durante 16 horas. La mezcla de reacción se mezcló con 100 ml de metanol y 25 g de gel de sílice, se concentró hasta la sequedad y se purificó con el uso de un sistema de cromatografía automática Teledyne ISCO Combiflash (columna de gel de sílice Rediseq de 330 g, primer eluyente con EtOAc en gradiente de CH_2Cl_2 , después con 1 % $\text{Et}_3\text{N}/10$ % MeOH/89 % EtOAc en gradiente de CH_2Cl_2) para proporcionar 15,8 g de producto sólido pardo claro que se recrystalizó a partir de metanol/hexano para dar 8 (10,1 g, 65 %) como un sólido ligeramente amarillo a blanquecino: mp $154\text{--}156$ °C; $[\alpha]_{22\text{D}} = +19,05$ ($c=0,2$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, br, 1H, NH-CO), 10,05 (s, br, 1H, NH-CO), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArH), 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArH), 7,10 (s, br, 2H, -CONH₂), 4,21–4,05 (m, br, 1H, H-1), 3,49–3,30 (m, br, 1H, H-5), 2,99 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 2,39–1,98 (m, 6H), 1,91–1,70 (m, br, 1H), 1,48 (s, br, 1H); CIMS $[\text{M}+1]^+$ 391; Columna de HPLC analítica: Agilent Zorbax SB-C₁₈, 5 μm , 4,6 \times 150 mm, fase móvil A: acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %, fase móvil B: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %, usar gradiente: A en B 5 % a 95 % en 9 min, caudal: 1 ml/min; temperatura de la columna: 20 ± 2 °C, detector: $\lambda = 254$ nm, tR = 4,2 min; Columna de HPLC quiral: Chiralcel OD, fase móvil A: dietilamina al 1 % en hexano, fase móvil B: dietilamina al 1 % en etanol, A: B = 1 : 1 (v/v), caudal: 0,76 ml/min; temperatura de la columna: 20 ± 2 °C, detector: $\lambda = 254$ nm, tR = 15,3 min > 99 %.

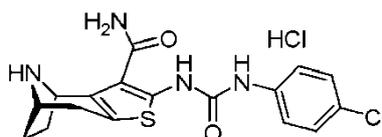
Etapa 8: clorhidrato de (4R,7S)-2-(3-(4-clorofenil)ureido)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida (9)



Una solución de 8 (16,8 g, 43 mmol) en metanol (1,5 L) en un matraz de fondo redondo de 3 L se enfrió en un baño de hielo. Aparecieron precipitados blancos. Mientras se agitaba, se vertió HCl 1 N (64 ml) durante 5 minutos y el sistema se convirtió gradualmente en una solución transparente. Una vez finalizada la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente (20 ± 2 °C) durante 15 minutos y se diluyó con agua (450 ml). Todo el metanol se evaporó a presión reducida y el residuo se mezcló con agua (450 ml) y se liofilizó para dar el compuesto del título (9) (18,0 g) como un sólido blanquecino: mp $200\text{--}202$ °C; $[\alpha]_{22\text{D}} = +4,65$ ($c=0,2$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, br, 0,31H, -NH), 10,33 (s, 0,63H, NH-CO), 10,31 (s, 0,37H, NH-CO), 10,18 (s, 0,63H, NH-CO), 10,17 (s, br, 0,61H, -NH), 10,15 (s, 0,37H, NH-CO), 7,49 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 2H, ArH), 7,45 (s, br, 2H, -CONH₂), 7,35 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 2H, ArH), 4,93–4,87 (m, br, 1H, H-1), 4,21–4,15 (m, br, 0,63H, H-5), 4,15–4,05 (m, br, 0,37H, H-5), 3,38 (dd, $J = 16,5, 4,1$ Hz, 0,61H, H-4_{ax}), 3,20 (dd, $J = 18,4, 4,9$ Hz, 0,39H, H-4_{ax}), 2,89–2,76 (m, 1H, H-4_{eq}), 2,80 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H, NCH₃), 2,69 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, NCH₃), 2,49–2,22 (m, 2H), 2,21–2,06 (m, 1H), 1,92–1,76 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166,3 (0,4C), 166,2 (0,6C), 151,9, 145,6 (0,4C), 145,5 (0,6C), 138,8, 132,0 (0,6C), 129,3 (2C), 128,0 (0,4C), 126,5, 120,8, 120,3 (2C), 114,1 (0,4C), 113,3 (0,6C), 62,5 (0,6C), 62,1 (0,6C), 60,2 (0,4C), 58,2 (0,4C), 33,8 (0,4C), 32,6 (0,6C), 32,4 (0,6C), 31,2 (0,4C), 28,1 (0,6C), 27,6 (0,6C), 25,8 (0,8C); CIMS $[\text{M}+1]^+$ 391; Columna de HPLC analítica: Agilent Zorbax SB-C₁₈, 5 μm , 4,6 \times 150 mm, fase móvil A: acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %, fase móvil B: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %, usar gradiente: A en B 5 % a 95 % en 9 min, caudal: 1 ml/min; temperatura de la columna: 20 ± 2 °C, detector: $\lambda = 254$ nm, tR = 4,2 min; Columna de HPLC quiral: Chiralcel OD, fase móvil A: dietilamina al 1 % en hexano, fase móvil B: dietilamina al 1 % en etanol, A: B = 1 : 1 (v/v), caudal: 0,76 ml/min; temperatura de la columna: 20 ± 2 °C, detector: $\lambda = 254$ nm, tR = 15,3 min > 99 %; Anal. Calculada para C₁₈H₂₀Cl₂N₄O₂S·2H₂O: C, 46,66; H, 5,22; N, 12,09; Encontrada C, 46,67; H, 5,15; N, 12,14.

El grupo N-metilo del compuesto 9 existe tanto en orientación pseudo ecuatorial como pseudo axial. Esto da lugar a resonancias de $^1\text{H-RMN}$ duplicadas para el grupo metilo, así como para otros protones afectados. Estos efectos también se observan en el espectro de $^{13}\text{C-NMR}$. Por lo tanto, las resonancias de H y C se informan como valores fraccionales.

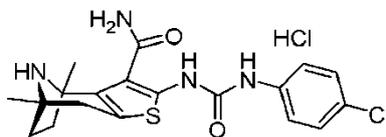
Ejemplo 2: Preparación de clorhidrato de (4R,7S)-2-(3-(4-clorofenil)ureido)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida (10)



10

El compuesto del título (10) se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

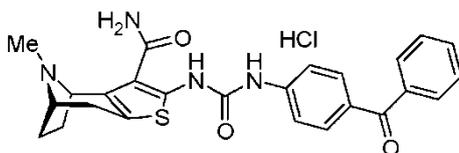
Ejemplo 3: Preparación de clorhidrato de (4R,7S)-2-[3-(4-clorofenil)ureido]-5,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida (11)



11

5 El compuesto del título (11) se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

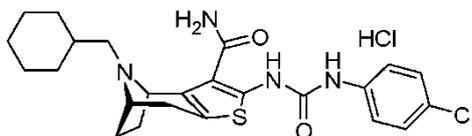
Ejemplo 4: Preparación de clorhidrato de (4R,7S)-2-[3-(4-benzoilfenil)ureido]-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida (12)



12

El compuesto del título (12) se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

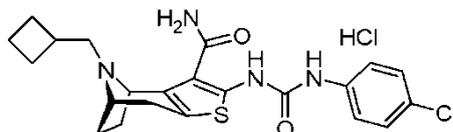
Ejemplo 5: Preparación de clorhidrato de (4R,7S)-2-[3-(4-clorofenil)ureido]-9-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida (13)



13

20 El compuesto del título (13) se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

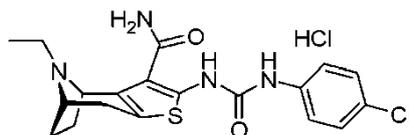
Ejemplo 6: Preparación de clorhidrato de (4R,7S)-2-[3-(4-clorofenil)ureido]-9-(ciclobutilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida (14)



14

El compuesto del título (14) se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

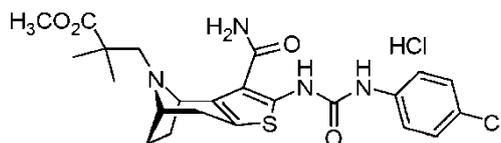
Ejemplo 7: Preparación de clorhidrato de (4R,7S)-2-[3-(4-clorofenil)ureido]-9-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofeno-3-carboxamida (15)



15

35 El compuesto del título (15) se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

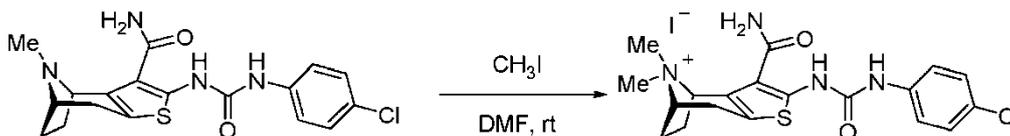
Ejemplo 8: Preparación de clorhidrato de (4R,7S)-metil 3-[3-carbamoil-2-[3-(4-clorofenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,7-epiminociclohepta[b]tiofen-9-il]-2,2-dimetilpropanoato (16)



16

5 El compuesto del título (16) se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

Ejemplo 9: Preparación de yoduro de (4R,7S)-3-carbamoil-2-[3-(4-clorofenil)ureido]-9,9-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tienociclohepten-4,7-iminio (17)

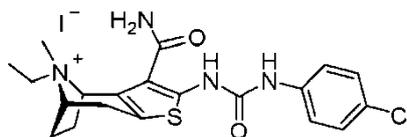


8

17

15 Una solución de compuesto 8 y yodometano (1,3 equivalentes) en N,N-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo resultante se tritura con cloruro de metileno para dar el compuesto 17.

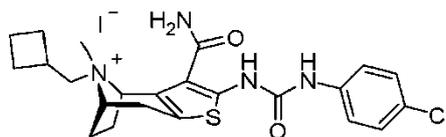
Ejemplo 10: Preparación de yoduro de (4R,7S)-3-carbamoil-2-[3-(4-clorofenil)ureido]-9-etil-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tienociclohepten-4,7-iminio (18)



18

20 El compuesto del título (18) se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.

Ejemplo 11: Preparación de yoduro de (4R,7S)-3-carbamoil-2-[3-(4-clorofenil)ureido]-9-(ciclobutilmetil)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tienociclohepten-4,7-iminio (19)



19

30 El compuesto del título (19) se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.

Ensayos biológicos

Ejemplo 12: Ensayo de toxicidad de células ciliadas con neomicina en pez cebra

35 Los peces cebra se cruzan y los embriones recién fertilizados se recolectan la semana anterior y se cultivan a 28,5 °C en placas de Petri que contienen medio embrionario. Las larvas recién nacidas que nadan libremente se alimentan con paramecios y alimento seco para peces a los 4 días después de la fertilización (dpf) con las luces encendidas. Para el tratamiento, los peces de 5-7 dpf se transfieren a cestas de cultivo celular y se colocan dentro de un pocillo de una placa de 6 pocillos que contiene 7 mililitros de medio embrionario 1x. Típicamente, las pruebas se realizan con diez peces por cesta, pero funcionan bien con hasta 50 peces. Todos los volúmenes de tratamiento y lavado son de 7 mililitros.

1. Los peces se tratan previamente con el compuesto de prueba durante 1 hora. Se prueban concentraciones entre 0,010 y 25 micromolar del compuesto de prueba.
2. Tratar con neomicina a 200 micromolar (sulfato de neomicina, Sigma, St. Louis, MO, # de catálogo N1142) + compuesto de prueba durante 30 minutos.
- 5 3. Enjuagar los peces brevemente 4 veces en medio embrionario y adicionar 700 µl de DASPEI (yoduro de 2-{4-(dimetilamino)estiril}-N-etilpiridinio, Molecular Probes, Eugene, OR) al 0,05 % y dejar teñir durante 15 minutos.
4. Enjuagar dos veces en medio embrionario y adicionar 350 µl de MS222 (concentración final de 0,55 ug/ml, éster etílico del ácido 3-aminobenzoico, sal de metansulfoneato, Sigma, St. Louis, MO) para anestésiar.
- 10 5. Ver con microscopio de disección de epifluorescencia equipado con un conjunto de filtros de DASPEI (excitación 450–490 nM y barrera 515 nM, Chroma Technologies, Brattleboro, VT). Para evaluar las curvas iniciales de respuesta a la dosis, los peces se transfieren a un portaobjetos de depresión ancha con una pipeta de calibre ancho. Se evalúa la tinción con DASPEI de diez neuromastos (SO1, SO2, IO1, IO2, IO3, IO4, M2, MI1, MI2 y O2) en un costado de un animal. Cada neuromasto recibe una puntuación por la presencia de tinción con DASPEI (puntuación = 2), tinción con DASPEI reducida (puntuación = 1) o ausencia de tinción con DASPEI (puntuación = 0). Las puntuaciones totales para un animal se tabulan, para dar una puntuación combinada que puede variar de 0 a 20. Las puntuaciones promedio y las desviaciones estándar se calculan para los animales en cada grupo de tratamiento. Las puntuaciones se normalizan respecto al grupo de control (vehículo solo, sin fármaco, sin neomicina) y se expresan como % de supervivencia de células ciliadas. HC_{máx} es la protección máxima (supervivencia de células ciliadas) observada.
- 15 6. Si sobrevive al menos 50 % de las células ciliadas, la HC50 (concentración que produciría 50 % de supervivencia de células ciliadas) se calcula como una extrapolación lineal a partir de las concentraciones más cercanas de fármaco protector que producen supervivencia de células ciliadas por debajo y por encima de 50 %. Si sobrevive menos de 50 % de las células ciliadas, la HC50 no se determina.
- 20 medio embrionario 1x (EM de laboratorio estándar):
- 25 MgSO₄ 1 mM,
KH₂PO₄ 0,15 mM,
Na₂HPO₄ 0,05 mM,
CaCl₂ 1 mM,
KCl 0,5 mM
- 30 NaCl 15 mM
NaHCO₃ 0,7 mM

Los resultados para el compuesto 9 en el ensayo de toxicidad de células ciliadas con neomicina se muestran en la Tabla 1.

35

Tabla 1

Compuesto	HC50	Protección de HC Máx
9	< 1,0 µM	96 % de protección a 2,6 µM

Ejemplo 13: Ensayo de toxicidad de células ciliadas con cisplatino en pez cebra

- 40 Los peces cebra se cruzan y los embriones recién fertilizados se recolectan la semana anterior y se cultivan a 28,5 °C en placas de Petri que contienen medio embrionario. Las larvas recién nacidas que nadan libremente se alimentan con paramecios y alimento seco para peces a los 4 días después de la fertilización (dpf) con las luces encendidas. Para el tratamiento, los peces de 5–7 dpf se transfieren a cestas de cultivo celular y se colocan dentro de un pocillo de una placa de 6 pocillos que contiene 7 mililitros de medio embrionario 1x. Típicamente, las pruebas se realizan con diez peces por cesta, pero funcionan bien con hasta 50 peces. Todos los volúmenes de tratamiento y lavado son de 7 mililitros.
- 45
1. En una placa de 48 pocillos, colocar 10–12 peces/pocillo en 300 µl de EM.
2. Adicionar ORC–13661 y el control de vehículo a cada pocillo a las concentraciones que se enumeran más abajo.
- 50 Agitar y colocar en la incubadora durante 15 min. Concentraciones de ORC–13661 probadas: 0,103 µM, 0,308 µM, 0,925 µM, 2,78 µM, 8,33 µM.
3. Adicionar cisplatino 50 µM a los pocillos tratados previamente y de control. Agitar y colocar en la incubadora durante 24 h.
4. Colocar 1–2 gotas de MS222 en cada pocillo para anestésiar a los peces, después aspirar el EM tratado.
- 55 5. Adicionar 300 µl/pocillo de paraformaldehído al 4 % para fijar los peces. Fijar durante toda la noche a 4 °C o 2 h a temperatura ambiente (RT).
6. Enjuagar los pocillos con PBS durante 15 min cada vez 3 veces.
7. Adicionar 300 µl/pocillo de solución de bloqueo durante 1 h a RT.
8. Incubar con 300 µl/pocillo de anticuerpo anti-Parvalbúmina de ratón 1:400 durante toda la noche a 4 °C.
- 60 9. Enjuagar los pocillos con PBS–T durante 15 min cada vez 3 veces.
10. Incubar con 300 µl/pocillo de anticuerpo secundario antirratón de cabra con Alexa 488 1:500 durante 2–4 h a RT.
11. Enjuagar los pocillos con PBS–T durante 15 min cada vez 3 veces.
12. Enjuagar los pocillos con PBS durante 15 min cada vez 3 veces.

13. Montar cada grupo de peces en cubreobjetos con Fluoromount G. Observar en Zeiss Axioplan a un aumento de 40X con filtro de GFP y contar el número de células ciliadas en 4 neuromastos: SO1, SO2, O1, OC₁.

14. Promediar el número total de células ciliadas de los 4 neuromastos por pez en cada grupo de tratamiento y normalizar respecto al grupo de control de vehículo para obtener los recuentos de células ciliadas como % de control +/-desviación estándar.

Los resultados para el compuesto 9 en el Ensayo de toxicidad de células ciliadas con cisplatino se muestran en la Tabla 2 y la Figura 1.

Tabla 2

Compuesto	HC50	Protección de HC Máx
9	< 1,0 µM	90 % de protección a 8,33 µM

Ejemplo 14: Ensayo de respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR)

El tratamiento crónico de ratas con aminoglucósidos (AG) tales como kanamicina o amikacina da como resultado una elevación de los umbrales de ABR, típicamente más pronunciados a frecuencias más altas. Para las ratas, la audición se prueba en un intervalo de frecuencias para determinar la intensidad del sonido (medido en decibelios) necesaria para evocar una respuesta. A medida que la pérdida de audición se vuelve más grave, se necesita una mayor intensidad para evocar una respuesta. Cada rata sirve como su propio control; los umbrales de audición se determinan a cada frecuencia antes de cualquier tratamiento y después a las 2 semanas después de un curso de tratamiento con AG de 10 días (o exposiciones a fármacos de control).

El ensayo ABR mide potenciales de campo de latencia corta registrados en el cuero cabelludo de animales que se sedaron o inmovilizaron de forma no invasiva. Una serie de 10–1000 clics o pulsos de tonos puros se presentaron al animal a una velocidad rápida, lo que dio como resultado una serie estereotipada de formas de onda que reflejan los eventos eléctricos en las regiones auditivas del tronco encefálico. Para cada animal, los umbrales de audición, las latencias de onda 1 y las funciones de entrada–salida para frecuencias de estímulo a 2, 4, 8, 16 y 32 kHz se midieron antes de cualquier tratamiento para determinar la sensibilidad inicial y el intervalo dinámico de audición, y después se repitieron al final del tratamiento farmacológico y al final del experimento (2 semanas después de la dosificación).

Grupos de Tratamiento:

Amikacina (SC) @ 320 mg/kg/día durante 10 días; n=13 (en adelante "AMI/320")

AMI/320 + Compuesto 9 (PO) @ 5 mg/kg/día durante 10 días n=7

Compuesto 9 solo @ 5 mg/kg/día durante 10 días; n=5

Vehículo de Compuesto 9 (IP) durante 10 días; n=6.

Los registros de ABR se evaluaron por un experimentador capacitado "a ciegas". La pérdida de audición (desplazamiento del umbral) se determinó mediante la sustracción del umbral durante el tratamiento previo (Día 0) al umbral de ABR final (Día 24; dos semanas después del tratamiento). Dentro de la variación de la prueba, un valor positivo significa que la rata sufrió pérdida de audición durante el período de exposición. Esto se observó en los animales tratados con amikacina sola (Figura 2). La administración conjunta de Compuesto 9 condujo a una protección robusta de la pérdida de la alta frecuencia debido a la exposición a la amikacina (Figura 2). Los animales en los grupos de control no mostraron cambios significativos en el umbral a ninguna frecuencia durante el período de estudio (Figura 2).

Ejemplo 15: Efecto de la amikacina y el Compuesto 9 sobre la función renal

El estudio consistió en tres grupos de ratas Fischer 344 de 6 semanas de edad y con un peso aproximado de 200 g al comienzo del estudio. El Grupo 1 consistió en seis ratas, seleccionadas al azar para recibir amikacina sola, el Grupo 2 consistió en seis ratas escogidas al azar para recibir amikacina y compuesto 9 y el Grupo 3 consistió en tres ratas, 2 ratas que recibieron compuesto 9 y 1 rata que solo recibió metilcelulosa al 0,5 %, el diluyente para el compuesto 9. Todos los animales que recibieron amikacina recibieron 320 mg/kg por vía subcutánea (SQ) de una solución de amikacina recién preparada de 40 mg/ml. La formulación del compuesto 9 se preparó pesando 13,08 mg de compuesto 9 disuelto en 12 ml de MC al 0,5 % en solución salina con agitación por vórtice, sonicación y homogeneización para obtener una solución con concentración a 12 mg/12 ml=1 mg/ml, el volumen de dosis es 5 ml/kg (5 mg/kg). La solución de compuesto 9 se administró por sonda oral a una dosis de 5 mg/kg.

Un día antes del inicio de la dosificación, se extrajo sangre de todas las ratas para el análisis del suero y todas las ratas se colocaron en jaulas metabólicas para la recolección y análisis de la orina de 24 horas. Todas las ratas se devolvieron a jaulas normales y se les permitió comer y beber ad lib. Todas las ratas recibieron sus tratamientos asignados durante 10 días y después se devolvieron a jaulas metabólicas durante el día 10. Se escogieron al azar tres ratas de cada uno del Grupo 1 y el Grupo 2 para obtener extracciones de sangre adicionales a los 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h después de la 10ma dosis para el análisis PK de amikacina y compuesto 9. A todas las ratas se les extrajo sangre para el análisis del suero al final del día 10 y la orina de 24 horas se recolectó a partir del día 10. Después de la extracción de

5 sangre final, todas las ratas se sacrificaron y sus riñones se extrajeron y se prepararon para la prueba de histopatología. Los riñones izquierdos se cortaron longitudinalmente, los riñones derechos se cortaron de forma transversal. El patólogo leyó las muestras, sin conocer el grupo desde el que se asignaron. Observaron y calificaron cinco ubicaciones diferentes en cada muestra y a cada ubicación le dieron una puntuación por el grado de daño: sin daño (puntuación 0); mínimo (1–10 %, puntuación 1), leve (11–20 %, puntuación 2), moderado (21–50 %, puntuación 3) o notable (51–100 %, puntuación 4).

10 Estudios previos han demostrado que la toxicidad renal por aminoglucósidos afecta principalmente a los túbulos proximales y distales del riñón, lo que causa finalmente la apoptosis de las células epiteliales. El daño resultante causa, en parte, una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) que puede ser el resultado del daño tubular o en parte a través de otros mecanismos. La TFG se aproximó con el uso de la eliminación de creatinina. El primer objetivo de este experimento fue demostrar que la amikacina administrada a 320 mg/kg/día durante 10 días fue suficiente para causar una nefrotoxicidad significativa medida por una reducción en la eliminación de creatinina; y segundo, que las ratas tratadas con amikacina más compuesto 9 tienen una toxicidad renal significativamente menor medida por un aumento en la eliminación de creatinina con relación a las ratas con amikacina sola. La Figura 3 muestra la media y el error estándar de la media de la eliminación de creatinina (CrCl) en ratas del Grupo 1 y 2 después del tratamiento en comparación con sus valores previos al tratamiento. El valor p de la prueba t unilateral de dos muestras para la comparación de la amikacina sola (Grupo 1) y la amikacina + compuesto 9 (Grupo 2) se muestra en un recuadro entre las dos columnas. Tanto los animales del Grupo 1 como del Grupo 2 después del tratamiento son significativamente diferentes de los valores iniciales y estos niveles de significación no se muestran.

25 La Figura 4 muestra los resultados de la histopatología de ratas con amikacina sola frente a los de las ratas tratadas con amikacina + compuesto 9 para cada uno del corte longitudinal del riñón y el corte transversal del riñón. Aunque las diferencias no son numéricamente grandes, son significativas a un nivel de $p < 0,005$. Un 4 significa cerca de 100 % de daño, mientras que un 3 significa < 50 % de daño, por lo que un cambio de 3,9 a 3,6 es significativo y un cambio de 3,9 a 3,1 puede significar una mejora de hasta 50 % en el daño causado.

30 **Ejemplo 16: Ensayo clínico del efecto protector de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) contra la ototoxicidad**

La mayoría de los pacientes con fibrosis quística que viven hasta la edad adulta tienen episodios periódicos de infecciones pulmonares por pseudomonas lo suficientemente graves como para justificar la terapia con aminoglucósidos parenterales a pesar de su riesgo potencial de ototoxicidad. Al menos 20 % de los pacientes con fibrosis quística adultos tienen una pérdida de audición medible definida, especialmente en las frecuencias más altas medida por pruebas audiométricas estándar y de alta frecuencia. La toxicidad renal es otro efecto secundario no deseado frecuente que ocurre en hasta 7 % de los pacientes tratados con aminoglucósidos. El propósito de este estudio es examinar si la ototoxicidad y la toxicidad renal debidas a la terapia con aminoglucósidos parenterales para las infecciones por pseudomonas en pacientes con fibrosis quística pueden prevenirse con un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb).

40 Pacientes: Los sujetos elegibles serán hombres y mujeres de 18–65 años de edad.

Criterios de inclusión

- 45
- Diagnóstico definitivo de fibrosis quística
 - Programado para tratamiento intravenoso hospitalario o ambulatorio de infecciones pulmonares por pseudomonas con el uso de solo un antibiótico aminoglucósido
 - Tiene una función renal normal o casi normal

50 Criterios de exclusión

- 55
- Se ha tratado con antibióticos aminoglucósidos parenterales dentro de los 3 meses previos.
 - Detección de oclusión mecánica del oído externo.
 - Tener signos de integridad alterada de la membrana timpánica en otoscopia o timpanometría
 - Tiene > 20 db de pérdida de audición a todas las frecuencias por debajo de 8 kHz

Diseño del estudio:

Grupos
Parte experimental: Compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) Compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) o (IIb) 5 mg/kg po al día + amikacina o tobramicina
Tobramicina o amikacina solas

Resultados medidos principales

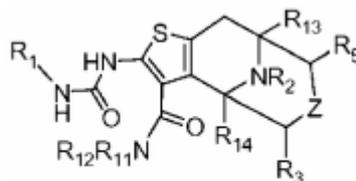
60

- Comparar el cambio de los niveles de audición umbrales desde antes de la terapia hasta 4 semanas después de finalizar la terapia entre los dos grupos con el uso de pruebas audiométricas estándar y de alta frecuencia.
- Comparar los cambios en la eliminación de creatinina, Kim-1 en orina, creatinina sérica y Bun desde antes de la terapia hasta el día siguiente a la finalización de la terapia entre los dos grupos.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I):



Fórmula (I);

5

en la que:

Z es un enlace simple, un enlace doble, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;

R₁ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₄;

R₂ es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OR₆, alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆heterocicloalquilo C₂-C₄, alquilo C₁-C₆-CO₂R₆, alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquilheteroarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

10

R₃ y R₅ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆; o

R₃ y R₅ juntos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, un anillo heterocicloalquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, un anillo arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

15

cada R₄ se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo y heteroarilo;

20

R₆ es H o alquilo C₁-C₆;

R₈ es H o alquilo C₁-C₆;

R₉ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆;

25

R₁₀ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆;

R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆;

30

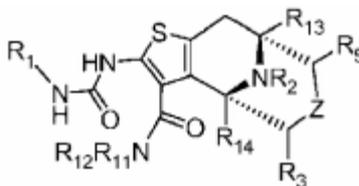
R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆; o R₁₁ y R₁₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; y

R₁₃ y R₁₄ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆;

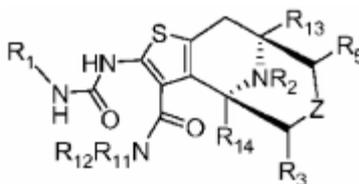
o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, o hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, o un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib):



Fórmula (Ia);

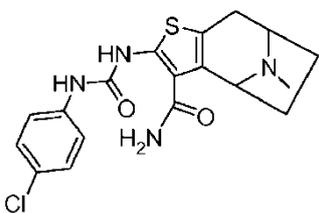


Fórmula (Ib).

35

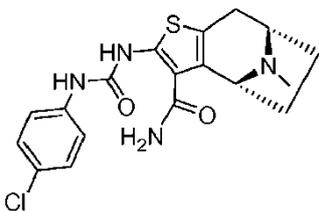
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R₄.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R₁ es fenilo sustituido con un R₄, en el que R₄ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR₉, -OCF₃, -C(O)R₁₀, -CO₂R₉ y alquilo C₁-C₆.
5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que R₁ es 4-clorofenilo.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que R₁₁ y R₁₂ son cada uno H.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que R₂ es H.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que R₂ es -CH₃.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que R₃, R₅, R₁₃ y R₁₄ son cada uno H.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en el que Z es un enlace simple.
11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



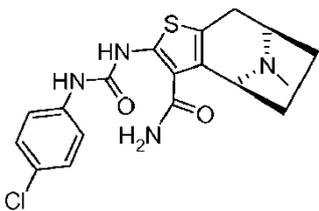
- o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



- o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, o hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



- o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, o hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable o un hidrato de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para el uso en un procedimiento para proteger contra el daño renal en un individuo que recibe un antibiótico aminoglucósido, para prevenir o tratar la pérdida de audición, o prevenir o tratar la muerte de células ciliadas sensoriales.

Figura 1

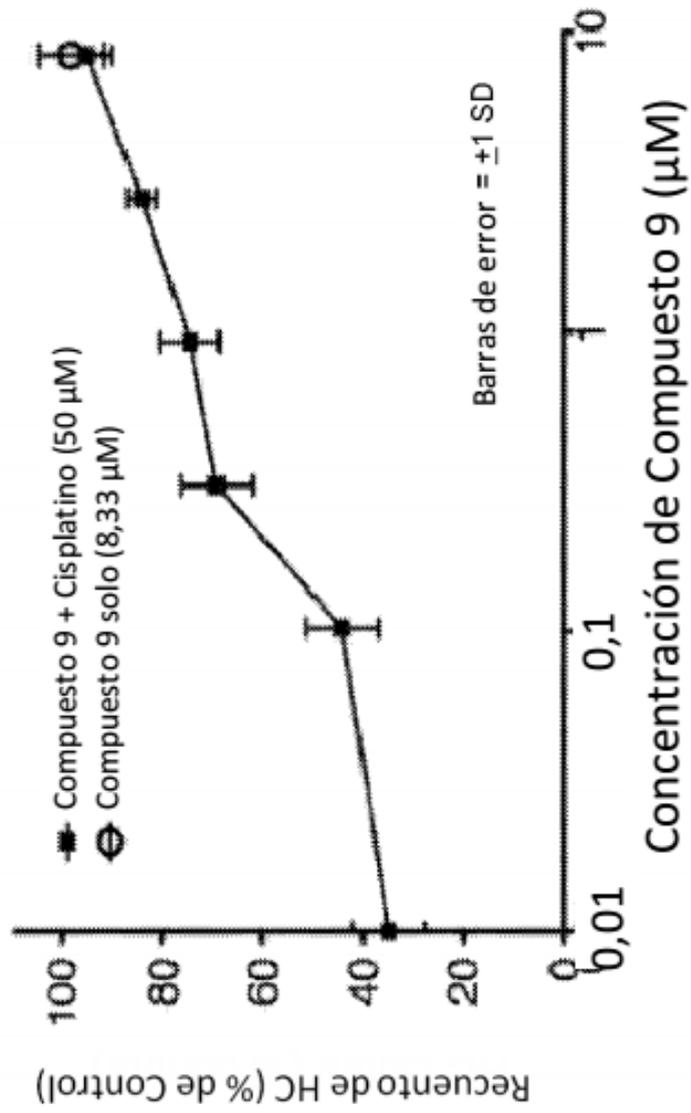


Figura 2

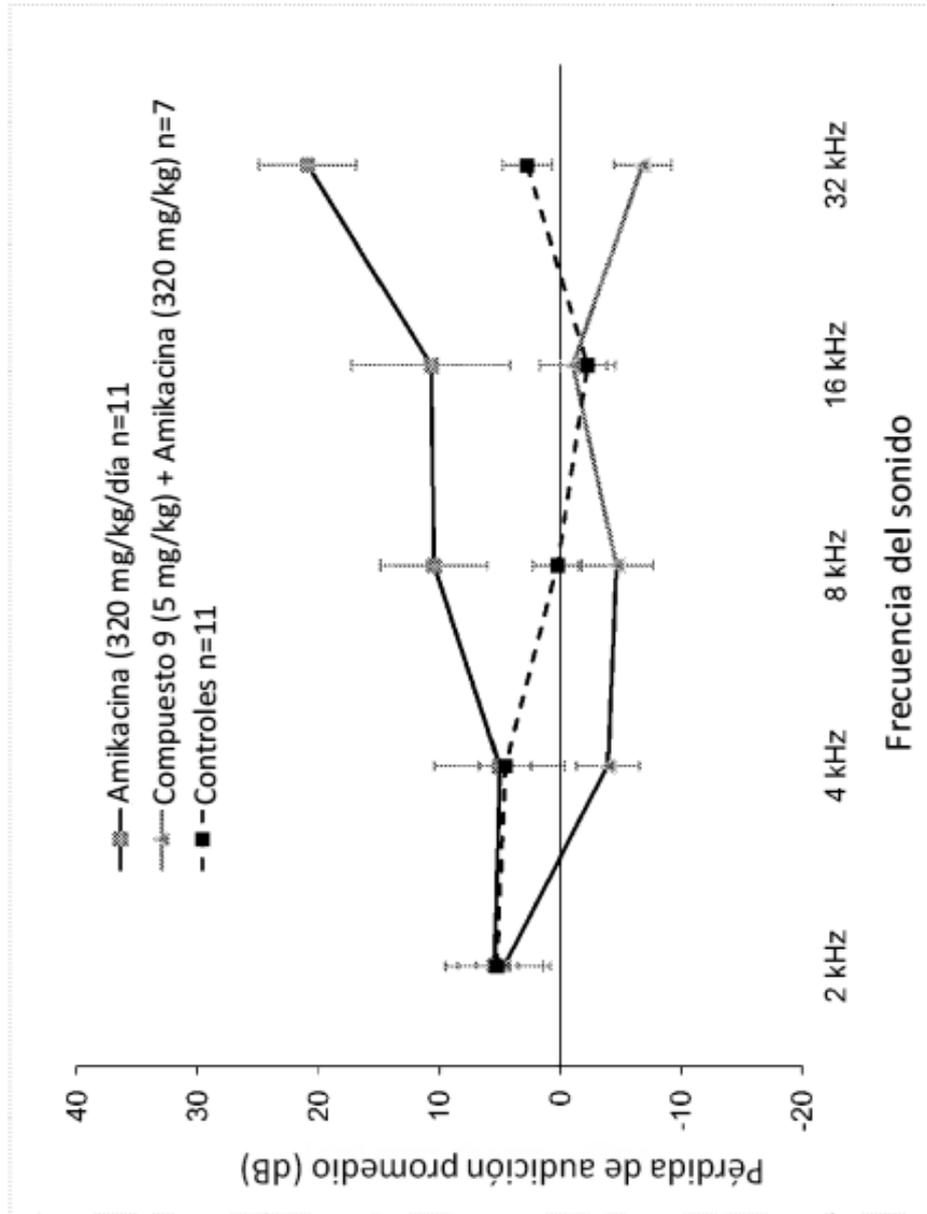


Figura 3

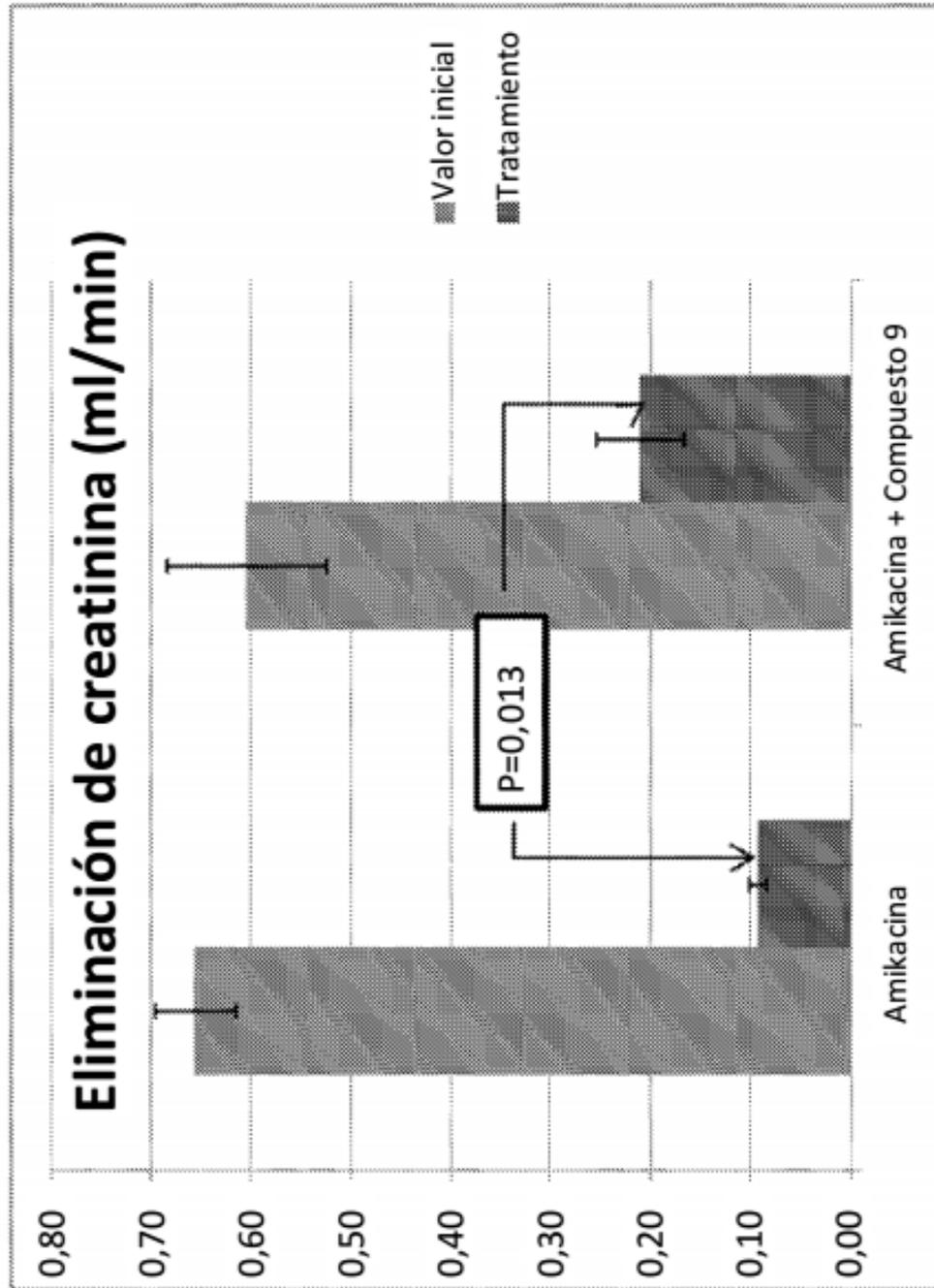


Figura 4

