AS 04 339

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039628 00000000 Folios 479
Fecha (AAD): 2000-05-29 16:52:44
Tramite 882 PATENTES D 1 REGISTRO/ 41: PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 39628

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: MONSANTO COMPANY

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: Estados Unidos de América

Departamento o Estado: Missouri

Ciudad: Saint Louis

Dirección:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra 7 No 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): EN HOJA ANEXA

Dirección y Domicilio:

Identificación:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: ARILO POLICICLICO Y PIRAZINONAS DE HETEROARILO SUSTITUIDOS UTILES PARA LA INHIBICIOIN SELECTIVA DE LA CASCADA DE COAGULACION

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [ ] NO [X]

(33) País (32) Fecha (31) No. Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

Suministrar compuestos de arilo policíclico y pirazinona útiles como inhibidores de las proteasas de serina de la cascada de coagulación y los compuestos, composiciones y métodos en la terapia anticoagulante para el tratamiento y prevención de una variedad de estados trombóticos, incluyendo enfermedades cerebrovasculares y de arteria coronaria

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S I C Protocolo No 300	X
Recibo de la tasa respectiva $608 000 (Recibo No 31,232)	X
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	
Traducción oficial	
Capítulo descriptivo	X
Dibujos planos necesarios	
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	
Extracto para resumen o para publicación según formato	
Arte final 12 x 12 cms	

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

Mayo 29, 2000
CPB/hsr.

FIRMA DEL APODERADO

CC. 170 322 de Btá TP No. 1003 del C S J

OFICINA DE COMUNICACION

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039628
Fecha (AMD): 2000-05-29 16 32:44
Folios: 478
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2520 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

SECUENCIAL OFICIAL DE CAJA 31,232
FECHA MAYO 18 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
PAMIRO CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024	719951	3,900,000 00

C O N C E P T O

CANT	RESTRICCION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
		TOTAL $	608,000 00

OBS SE SOLICITOS COPIA DEL RECIBO

RESPONSABLE _____

NRO DE RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE : _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogota, D C Colombia

EP1202975
EP1292579

4

Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692
Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S A.
Tel Conm 2860777
Tel./Fax (57 1) 2827976
(57 1) 2846297
E Mail bricas@colomsat net co
bricas@brigardycastro com co

ASUNTO: 04.339

INVENTORES

1 Michael S South
Saint Louis, Missouri, US

2 John J Parlow
Saint Louis, Missouri, US

3 Melvin L. Rueppel
Saint Louis, Missouri, US

4. Darin E. Jones
Saint Louis, Missouri, US

5 Brenda Case
Saint Louis, Missouri, US

6 Tom Dice
Saint Louis, Missouri, US

7 Richard Lindmark
Saint Louis, Missouri, US

8 Michael J Hayes
Saint Louis, Missouri, US

9 Ricky Fenton
Saint Louis, Missouri, US

10. Gary Franklin,
Saint Louis Missouiri, US

11 Horng-Chih Huang
Saint Louis, Missouri, US

12. Wei Huang
Saint Louis, Missouri

13 Carrie Kusturin
Saint Louis, Missouri, US

14 Scott Long
Saint Louis, Missouri, US

15 Matthew Mahoney
Saint Louis, Missouri, US

16. William Neumann
Saint Louis, Missouri, US

17 David Reitz
Saint Louis, Missouri, US

18 John Trujillo
Saint Louis, Missouri, US

19 Ching-Cheng Wang
Saint Louis, Missouri, US

20 Rhonda Wood
Saint Louis, Missouri, US

21 Gingping Zeng
Saint Louis Missouri

4337
S 6

Arilo Policiclico y Pirazinonas de Heteroarilo Sustituidos Útiles para la Inhibicion Selectiva de la Cascada de Coagulación

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invencion esta en el campo de la terapia anticoagulante, y especificamente se relaciona con los compuestos, composiciones y metodos para la prevencion y el tratamiento de estados trombóticos, tales como la enfermedad cerebrovascular y de arteria coronaria La invención se relaciona particularmente con los compuestos de arilo policiclico y la pirazinona de heteroarilo que inhiben las proteasas de serina de la cascada de coagulacion

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los sistemas fisiologicos controlan la fluidez de la sangre en los mamiferos [Majerus, P W y colaboradores, L E, editores Goodman & Gilman s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª edicion, Nueva York, McGraw-Hill Book Co, 1996, pags 1341-1343] La sangre debe permanecer fluida dentro de los sistemas vasculares y al mismo tiempo poder sometérsele rapidamente a hemostasis, interrupcion de perdida de sangre de un vaso lesionado La hemostasis o coagulacion comienza cuando las plaquetas se adhieren primero a las macromoleculas en las regiones subendoteliales de los vasos lesionados y/o dañados Esas plaquetas se agrupan para formar el tapon hemostatico primario y estimular la activación

local de los factores de coagulacion del plasma, produciendo a la generacion de un coagulo de fibrina que refuerza las plaquetas agrupadas

Los factores de coagulacion incluyen los factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI, y XII, que reciben tambien el nombre de zimogenos de proteasa Estos factores de coagulacion o zimogenos de proteasa se activan mediante proteasas de serina que llevan a la coagulacion en una "cascada de coagulacion" o reaccion en cadena [Handin, R I Bleeding and Thrombosis En Wilson, J , y colaboradores, editores Harrison's Principles of Internal Medicine, 12ª Edicion, Nueva York, McGraw-Hill Book Co , 1991, pag 350] La coagulacion ocurre de dos formas a través de dos caminos diferentes Un camino intrinseco o de contacto conduce del XII a XIIa a XIa a IXa y a la conversion de X a Xa Xa con el factor Va convierte la protrombina (II) a trombina (IIa) conduciendo a la conversion de fibrinogeno a fibrina La polimerizacion de la fibrina lleva a la formación de un coagulo de fibrina Se inicia un camino extrinseco mediante la conversion del factor de coagulacion VII a VIIa por Xa La presencia del Factor Tisular y VIIa acelera la formación de Xa en presencia de ion de calcio y fosfolipidos La formacion de Xa lleva a la formacion de trombina, fibrina, y a un coagulo de fibrina como se describe lineas arriba La presencia de uno o mas de estos muy diferentes factores de coagulacion y dos caminos definidos de coagulacion podrian hacer posible el control efectivo, selectivo y una mejor comprension de las partes del proceso de coagulacion

Mientras que la coagulacion como resultado de una lesion en un vaso sanguineo es un proceso fisiologico critico para mamiferos tales como el hombre, la coagulacion puede tambien llegar a causar estados de enfermedad Un proceso patologico conocido como trombosis ocurre cuando la agrupacion de plaquetas y/o un coagulo de fibrina bloquea (es decir, ocluye) un vaso sanguineo La trombosis arterial puede tener como resultado una necrosis isquemica del tejido abastecido por la arteria Cuando ocurre una trombosis en una arteria coronaria, puede producirse un infarto al miocardio o ataque cardiaco Una trombosis que ocurre en una vena puede causar que los tejidos irrigados por esa vena se tornen edematosos e inflamados La trombosis de una vena profunda puede verse complicada por una embolia pulmonar La prevención o tratamiento de coagulos en un vaso sanguineo puede ser terapeuticamente util inhibiendo la formacion de agrupaciones de plaquetas sanguíneas, inhibiendo la formacion de fibrina, de trombos, de embolos, y para el tratamiento ó prevencion de angina inestable, angina refractaria, infarto al miocardio, ataques isquemicos pasajeros, fibrilacion auricular, ataque embolico, trombosis venosa profunda, coagulacion intravascular diseminada, acumulacion ocular de fibrina, y reoclusion o restenosis de vasos recanalizados

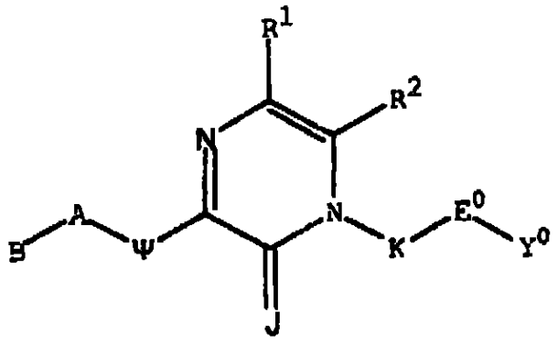
Se han presentado varios informes de compuestos no peptidicos y peptidicos que actuan como inhibidores de un factor coagulante presente en el proceso de coagulacion de la cascada de coagulacion En la solicitud de

patente PCT WO 97/40024, Sanderson y colaboradores describen que pirazinonas de alquilo, cicloalquilo y trifluorometilo sustituidas reportan haber inhibido la actividad de la trombina En la solicitud de patente WO 98/08840, Duggan y colaboradores describen que derivados de 2-heterociclilacetilo de esteres de β-alanina reportan haber inhibido receptores de αfβ3 y αvβ5 y son utiles en aterosclerosis En la solicitud de patente WO 98/09949, Suzuki y colaboradores describen informes que derivados de 2-heterociclilacetamido de 1,2-dicetonas reportan haber inhibido proteasas, en especial como inhibidores de quimasa En la solicitud de patente WO 98/42342, Isaacs y colaboradores describen que alquilo, cicloalquilo y trifluorometilo sustituidos adicionales reportan haber inhibido la trombina humana En la solicitud de patente PCT WO 99/61442, Sanderson y Naylor-Olsen describen que pirazinonas de 1-(5-metilenocarboxamidometilenoimidazolil-[1,2-a]piridinil) sin sustitucion en la porcion del imidazolilo reportan que los compuestos inhibieron la actividad de la trombina En la solicitud de patente PCT WO 99/59591, Sanderson y colaboradores describen que pirazinonas de 1-((N-daminopiridil sustituto y N-fenil sustituto)amidocarbonilmetileno) reportan haber inhibido trombina En la solicitud de patente PCC WO 99/64446, Lu y colaboradores describen que pirazinonas de 1-((N-amidinoaminoxialquileno y N-amidinohidrazinoalquileno)amidocarbonilmetileno) reportan haber inhibido proteasas de serina del tipo tripsina y trombina En la solicitud de patente

japonesa 99/229491, Black y colaboradores describen trombina inhibiendo acetamidas de pirazinona de halo y alquilo sustituidos, en las que amidonitrogeno se sustituye por un grupo que contiene un anillo bencimidazolico o indolico

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Un objetivo de la presente invencion es proporcionar compuestos que ofrecen un beneficio en la terapia anticoagulante y que tienen una estructura general



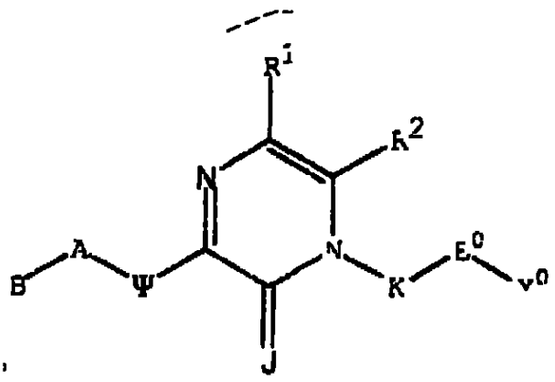
, Fórmula (I)

Otro objeto de la presente invencion es ofrecer metodos para prevenir y tratar estados trombotícos tales como enfermedad de arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular, y otros desordenes relacionados con la coagulacion Tales estados trombotícos se previenen y tratan al administrarle a un paciente que lo requiera, una cantidad efectiva de compuestos de la Formula (I)

Otros objetivos y ventajas diversos de la presente invencion se encontraran claramente en la siguiente descripción de la invencion

DESCRIPCION DE LA INVENCIÓN

La presente invencion se relaciona con una clase de compuestos que comprenden Pirazinonas de Arilo y Heteroarilo Policíclico Sustituido, que ofrecen beneficios en la terapia anticoagulante y en la prevencion de una variedad de estados trombotícos, entre los que se incluyen la enfermedad de arteria coronaria y enfermedad cerebrovascular, segun se indica en la Formula (I)



(I)

O una sal de los mismos, farmaceuticamente aceptable, en la que

J se selecciona de un grupo consistente de S,

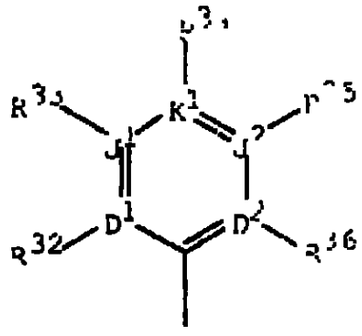
Opcionalmente, J se selecciona de un grupo formado por CH-R^6 y N-R^6, en donde R^6 es una mitad espaciadora lineal con una longitud de cadena de 1 a 4 atomos enlazados al punto de enlace de un sustituyente seleccionado del grupo formado por R^{4a}, R^{4b}, R^{39}, R^{40}, R^5, R^{14}, y R^{15} para formar un anillo heterociclico que tenga 5 a 8 miembros contiguos

J se selecciona opcionalmente del grupo que consta de CH-R^6 y N-R^6, en el que R^6 es una mitad espaciadora lineal con una longitud de cadena de 1 a 4 atomos enlazados al punto de enlace de un sustituyente seleccionado

del grupo formado por R^{4a} y R^{4b} para formar un anillo heterociclico que tenga 5 a 8 miembros contiguos

J se selecciona opcionalmente del grupo que consta de CH-R^6 y N-R^6, en el que R^6 es una mitad espaciadora lineal con una longitud de cadena de 1 a 4 atomos enlazados al punto de enlace de un sustituyente seleccionado del grupo formado por R^{39} y R^{40} para formar un anillo heterociclico que tenga 5 a 8 miembros contiguos

B es la formula (V)



(V)

En la que D^1, D^2 J^1, J^2 y K^1 se seleccionan separadamente del grupo formado por C, N, O, S y un enlace covalente con la condición de que no mas de uno puede ser un enlace covalente, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 es O no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1 es S, uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^1, D^2, J^2, J^2 y K^1 son S, y no mas de cuatro de D^2, D^2, J^1, J^2 y K^1 son N con la condicion de que R^{32}, R^{33}, R^{34} R^{35} y R^{36} se seleccionan de manera independiente para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, trivalente del nitrogeno, bivalente del azufre y del oxigeno

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36} se seleccionan de forma independiente del grupo que consta de hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, dialquilosulfonio, trialquilofosfonio, dialquilosulfoniomalquilo, carboxi, heteroaralquiltio, heteroalcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, ariloilalcoxi, heterocicliloxi, aralquilarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heterociclilo, perhaloaralquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroarilaminoalquilo, haloalquiltio, alcanoiloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalqueniloxialquilo, cicloalquilenodioxi, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxi, halocicloalqueniloxialquilo, hidroxi, amino, alcoxiamino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfinilalquilo, haloalquilsulfinilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilo, amidosulfonilo, amidosulfonilo dialquilo, monoarilamidosulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidosulfonilo, amidosulfonilo monoarilo monoalquilo, arilsulfinilo,

arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heterociclisulfonilo heterocicliltio, alcanoilo, alquenoílo, aroilo, heteroaroilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, alquilenodioxialquilenodioxi, haloalquilenodioxi, cicloalquilo, cicloalquilalcanoilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalqueniloalquilo inferior, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo, hidroxiaralquilo, hidroxialquilo, alquilenialmino, hidoxiheteroaralquilo, haloalcoxialquilo, arilo, aralquilo, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclico saturado, heterociclico parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, carboxialquilo, carboalcoxi, alcosicarboxamido, alquloamidocarbonialmido, arilamidocarbonilamido, carboalcoxialquilo, carboalcosialquenilo, carboxi, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbohaloalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono, y diaralcoxifosfonoalquilo

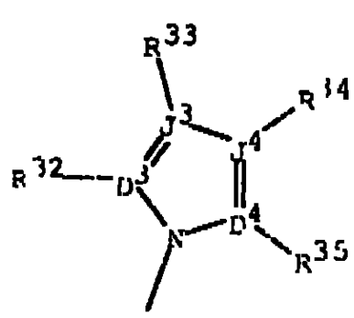
R^{16}, R^{19}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} son opcionalmente de manera independiente Q^b con la condicion de que no mas de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{bc}

R^{32} y R^{33}, R^{33} y R^{34}, R^{34} y R^{35}, y R^{35} y R^{36} se seleccionan opcionalmente en forma independiente, para formar un par espaciador, en el que se toma un par espaciador para formar una mitad lineal que tenga de 3 a 6 atomos contiguos, conectando los puntos de enlace de los miembros de

dicho par espaciador para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un anillo cicloalquenilico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterociclico parcialmente saturado que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heteroarilico con 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo con la condicion de que no mas de uno del grupo formado por pares espaciadores R^{32} y R^{33}, R^{33} y R^{34}, R^{34} y R^{35}, y R^{35} y R^{36} se utilicen a un mismo tiempo

R^9 y R^{10}, R^{10} y R^{11}, R^{11} y R^{12}, y R^{12} y R^{13} se seleccionan opcionalmente de forma independiente para formar un par espaciador en el que se toma un par espaciador para formar una mitad lineal que tenga de 3 a 6 atomos contiguos, conectando los puntos de enlace de los miembros de dicho par espaciador para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un anillo cicloalquenilico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterociclico parcialmente saturado que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heteroarilico con 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo con la condicion de que no mas de uno del grupo formado por pares espaciadores R^{32} y R^{33}, R^{33} y R^{34}, R^{34} y R^{35}, y R^{35} y R^{36} se utilicen a un mismo tiempo

Opcionalmente B es la formula (VI)



(VI)

En la que D^3, D^4, J^3 y J^4 se seleccionan separadamente del grupo que consta de C, N, S, no mas de uno de D^3, D^4, J^3 y J^4 es O, no mas de uno de D^3, D^4, J^3 y J^4 es S, y no mas de tres de D^3, D^4, J^3 y J^4 son N, con la condicion de que R^{32}, R^{33}, R^{34} y R^{35} se selecciona cada uno en forma independiente, para conservar la carbono, trivalente del nitrogeno, bivalente del azufre y del oxigeno

B se selecciona opcionalmente del grupo formado por hidruro, trialquilsililo, C2-C8 alquilo, C3-C8 alquenilo, C3-C8 alquilenilo, C-C8 alquinilo, C2-C8 haloalquilo, y C3-C8 haloalquenilo, en el que cada miembro del grupo B se sustituye opcionalmente en cualquier carbono hasta e incluyendo 6 atomos del punto de union de B con A con uno o mas del grupo formado por R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}

B se selecciona opcionalmente del grupo que consta de C3-C15 cicloalquilo, C5-C10 cicloalquenilo, C4-C12 heterociclico saturado, y C4-C9 heterociclico parcialmente saturado, en el que cada carbono de anillo se sustituye en forma opcional por R^{33}, un carbono de anillo distinto al carbono de anillo en el punto de union de B con A se sustituye opcionalmente por oxo siempre y cuando no mas de un carbono de anillo se sustituya por oxo al mismo tiempo, el carbono de anillo junto con los atomos de nitrogeno adyacentes al atomo de carbono en el punto de union se sustituyen opcionalmente por R^9 y R^{13}, un carbono de anillo atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^9 a dos atomos del punto de union se sustituye de manera opcional por R^{10}, un carbono de anillo o atomo de

nitrogeno adyacente a la posicion R^{13} a dos atomos del punto de unión se sustituye opcionalmente por R^{12}, un carbono de anillo ó átomo de nitrógeno, a tres atomos del punto de union y adyacente a la posicion R^{10} se sustituye opcionalmente por R^{11}, un carbono de anillo o atomo de nitrogeno, a tres atomos del punto de union y adyacente a la posicion R^{12} se sustituye de manera opcional por R^{33}, y un carbono de anillo ó atomo de nitrógeno y a cuatro atomos del punto de union y adyacente a las posiciones R^{11} y R^{33} sustituidas por R^{34}

A se selecciona del grupo que consta de un solo enlace covalente, $(W^7)_{rr}$-$(CH(R^{15}))_{pa}$ y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$, en donde rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 6, y W^7 se selecciona del grupo que consta de O, S, C(O), C(S), C(O)S, C(S)O, C(O)N(R^7), C(S)N(R^7), (R^7)NC(O), (R^7)NC(S), $S(O)_2N(R^7)$, (R^7)$NS(O)_2$, Se(O), $Se(O)_2$, $Se(O)_2N(R^7)$, (R^7)$Nse(O)_2$, P(O)(R^8), N(R^7)P(O)(R^8), P(O)(R^8)N(R^7), C(NR^7)B(R^7), (R^7)NC(N R^7), (R^7)NC(NR^7)NR^7, y N(R^7), con la condicion de que no mas de uno del grupo formado por rr y pa es 0 a un mismo tiempo

R^7 y R^8 se seleccionan separadamente del grupo formado por hidruro, hidroxi, alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alcoxi, alqueniloxi,, alquiltio, alquilamino, ariltio, arilamino, acilo, aroilo, heteroaroilo, aralcoxialquilo, heteroaralcoxialquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, aralcoxialquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo,

heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heteroaralquilo, heteroaralquiloxi, heteroaralquilamino, y heteroariloxialquilo

R^{14}, R^{15}, R^{37} R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41} y R^{42} se seleccionan separadamente del grupo conformado por amidino, hidroxiamino, hidruro, hidroxi, halo, ciano, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, aminoalquilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, heteroariloxialquilo, sulfhidrilo, acilamido, alcoxi, alquiltio, ariltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquiloalcoxi, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, aralquiltioalquilo, heteroaralcoxitioalquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, cicloalquiloalquenilo, cicloalquenilo, cicloalqueniloalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halcicloalqueniloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado heteroarilo, , heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, monocarboalcoxialquilo, dicarboalcoxialquilo, monocianoalquilo dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfinialquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinil, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfinilalquilo, aralquilsulfinilalquilo,

aralquilsulfonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, carboxamidoalquilo, carboaralcoxi, trialquilsililo, dialcoxifosfono, diaralcoxifosfono, dialcoxifosfonoalquilo, y diaralcoxifosfonoalquilo con la condicion de que R^{37} y R^{38} se seleccionan separadamente de uno que no sea formilo y 2-oxoacilo

Cuando R^{14} y R^{14} se enlazan con carbonos diferentes, opcionalmente se toman juntos para formar un grupo seleccionado del grupo que consta de un enlace covalente, alquileno, haloalquileno, y una mitad espaciadora lineal seleccionada para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquilico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo cicloalquenilico que tenga de 5 a 1 miembros contiguos, y anillo heterociclico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos

Cuando R^{14} y R^{15} se enlazan con carbonos diferentes, opcionalmente se toman juntos para formar un grupo seleccionado del grupo que consta de un enlace covalente, alquileno, haloalquileno, y una mitad espaciadora lineal seleccionada para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquilico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo cicloalquenilico que tenga de 5 a 1 miembros contiguos, y anillo heterociclico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos

Cuando R^{14} y R^{15} se enlazan con carbonos diferentes, opcionalmente se toman juntos para formar un grupo seleccionado del grupo que consta de un enlace covalente, alquileno, haloalquileno, y una mitad espaciadora lineal seleccionada para formar un anillo seleccionado del grupo formado

por un anillo cicloalquilico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo cicloalquenilico que tenga de 5 a 1 miembros contiguos, y anillo heterociclico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos

ψ se selecciona del grupo formado por NR^5, O, C(O), C(S), S, S(O), $S(O)_2$, $ON(R^5)$, $P(O)(R^8)$, y $CR^{39}R^{40}$

R^5 se selecciona del grupo que consta de hidruro, hidroxi, amino, alquilo, alquenilo alquinilo, arilo, aralquilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxi, alqueniloxi, alquiltio, ariltio, aralcoxialquilo, heteroaralcoxialquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, aralcoxialquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haclocicloalquilo, halocicloalquenilo haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, monocarboalcoxialquilo, monocarboalcoxi, dicarboalcoxialquilo, monocarboxamido, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, heteroarioxialquilo, y dialcoxifosfonoalquilo

Cuando R^{39} y R^{40} se enlazan con el mismo carbono, se toman juntos opcionalmente de un grupo seleccionado de un grupo conformado por oxo, tiono, R^5-N, alquileno, haloalquileno, y una mitad espaciadora lineal que tenga de 2 a 7 atomos contiguos para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquilico que tenga de 3 a 8 miembros

contiguos, un anillo cicloalquenilico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos, y un anillo heterociclico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos

R^2 y R^1 se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de Z^0-Q, hidruro, alquilo, alquenilo y halo, siempre y cuando R^2 se seleccione de un grupo diferente al grupo consistente de hidruro, alquilo, cicloalquilo, y trifluorometilo, y R^1 se selecciona de un grupo distinto al grupo formado por hidruro y halo, a menos que E^1 sea diferente a C(O)NH, o cuando E^0 se seleccione del grupo conformado por E^2 y E^3,a menos que K sea diferente a $(CR^{4a}\ R^{4b})_n$, en donde n es 1 a menos que CR^{4a} y R^{4b} se seleccionen separadamente de distinto a hidruro, a menos que ψ se seleccione de uno que no sea NR^5,o cuando R^5 se seleccione de uno que no sea hidruro, a menos que Y^0 se seleccione de uno diferente a , en donde Q^s es C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquenilo, C_{3-4} alquinilo, en donde el grupo C_{1-4} alquilo, C_{3-4} alquenilo, C_{1-4} alquinilo se enlaza simultaneamente a E^1, donde E^1 es C(O)NH y a la posicion 4 de una imidazol, la posicion 4 de un tiazol ó la posicion 5 de un tiazol, a menos que se encuentre presente un par espaciador seleccionado del grupo espaciador formado por R^2 y R^{4a}, R^2 y R^{4b} y , R^2 junto con R^{4a} R^{4b}, R^2 y R^{15}, y R^6 con otro grupo seleccionado del grupo que consta de R^{4a} R^{4b}, R^{4a} y R^{4b} juntos, R^{39}, R^{40}, R^{39} y R^{40} juntos, y R^{14}, R^{15}, y R^5, que R^2 se seleccione de otro grupo distinto al grupo que consta de alquilo, arilo, y heteroarilo, y R^1 se selecciona de otro grupo que no sea el grupo conformado por hidruro, a menos que E^1 sea diferente a C(O)NH, o cuando E^0 se seleccione del grupo formado por E^2 y E^3,a menos

que K sea distinto a $(CR^{4a}R^{4b})_n$, donde n es 1 a menos que uno de R^{4a} y R^{4b} se seleccionen separadamente de uno que no sea hidruro, o cuando ψ se selecciona de uno diferente a NR^5,a menos que R^5 se seleccione de uno distinto a hidruro, o cuando R^{37} y R^{38} se seleccionen separadamente de uno que no sea formilo ni 2-oxoacilo, que R^2 se seleccione de uno diferente al grupo que consta de hidroximetilo, metilo, metoximetilo, metiltiometilo, feniltiometilo, metilsulfinilo, metiltio, alcoxi, cicloalcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, cicloalquiltio, cicloalquilsufinilo, y cicloalquilsulfonilo, cuando Y^0 es distinto a fenilo, fenilo monosustituido, fenilo bisustituido, 5-(2-amino)piridinilo , o 4-(2-amino)piridinilo, y que R^2 se seleccione de uno que no sea el grupo formado por hidruro, halo, alquilo, cicloalquilo cuando Y^0 es metilenoimidazol(1,2-a)piridinilo, 4,5-bencimidazol-6-il, o indol-5-il, a menos que R^1 se seleccione de otro grupo diferente al grupo que consta de hidruro o halo, o cuando E^0 se seleccione del grupo conformado por E^2 y E^3,a menos que K sea diferente a $(CR^{4a}R^{4b})_n$, en donde n es 1 a menos que R^{4a} y R^{4b} se seleccionen separadamente de uno distinto a hidruro

R^1 se selecciona opcionalmente del grupo que consta de amino, aminoalquilo, alquilamino, amidino, guanidino, hidroxi, hidroxiamino, alcoxi, hidroxialquilo, tiol, alquiltio, dialquilsulfonio, trialquilfosfonio, dialquilsulfonioalquilo, heteroarilamino, nitro, arilamino, aralquilamino, alcanoilo, aroilo, heteroaroilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo, haloalcanoilo, hidroxihaloalquilo, ciano, y fosfono

R^2 se selecciona opcionalmente del grupo formado por amidino, guanidino, dialquilsulfonio, trialquilfosfonio, dialquilsulfoniumalquilo, heteroarilamino, amino, nitro, alquilamino, arilamino, aralquilamino, alcanoilo, alquenoilo, aroilo, heteroaroilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo, haloalcanoilo, hidroxihaloalquilo, ciano, y fosfono

Opcionalmente, R^2 y R^1 se toman juntos para formar un par espaciador en el que el par espaciador forma una mitad lineal que tiene de 3 a 6 atomos contiguos, conectando los puntos de enlace de los miembros de dichos pares espaciadores para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un anillo cicloalquenilico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos y un anillo heterociclico parcialmente saturado que tenga de 5 a 8 miembros contiguos

Los pares espaciadores R^2 y R^1 se seleccionan opcionalmente para ser –W=X-Y=Z-, teniendo de 5 a 6 miembros contiguos y un arilo, en donde W, X, Y y Z se seleccionan separadamente del grupo formado por $C(R^9)$, N, $N(R^{10})$, O, S y un enlace covalente con la condicion de que uno de W, X, Y, y Z se seleccione de forma independiente para ser un enlace covalente cuando uno de W, Y, X, y Z se selecciona del grupo conformado por S, no mas de uno de W, X, Y, y Z se selecciona del grupo que consta de S, no mas de tres de W Y, X, y Z se selecciona del grupo formado por N y $N(R^{10})$, y $C(R^9)$, N, $N(R^{10})$, y S se seleccionan separadamente para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del

nitrogeno, la naturaleza bivalente del azufre, la naturaleza bivalente del oxigeno, y la aromaticidad del anillo

R^2 y R^{4a}, R^2 y R^{4b} R^2 y R^{14}, R^2 y R^{15} se seleccionan opcionalmente de manera independiente para formar pares espaciadores, en donde un par espaciador se toma junto para formar una mitad linear que tenga de 2 a 5 atomos contiguos que conecten los puntos de enlace de los miembros de dicho par espaciador para formar un anillo heterociclico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos con la condicion de que no mas de uno del grupo de pares espaciadores formado por R^2 y R^{4a}, R^2 y R^{4b}, R^2 y R^{14}, R^2 y R^{15} se utilizan al mismo tiempo

R^2 se selecciona opcionalmente de forma independiente para formar una mitad lineal que tenga de 2 a 5 atomos contiguos enlazados a los puntos de union tanto de R^{4a} como de R^{4b}, para formar un anillo heterociclico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos

Z^{41} se selecciona del grupo formado por un enlace covalente sencillo, $(CR^{41}R^{42})_q$, en donde q es un entero seleccionado de 1 a 6, $(CH(R^{41}))_g$-W^0-$(CH(R^{42}))_p$, en donde q y p son entero seleccionados separadamente de 0 a 3, y W^{41} se selecciona del grupo formado por O, S, C(O), C(S), C(O)O, C(S)S C(O)N(R^{41}), (R^{41})NC(O), C(S)N(R^{41}), (R^{41})NC(S), OC(O)N(R^{41}), (R^{41})NC(O)O, SC(S)N(R^{41}), (R^{41})NC(S)S, SC(O)N(R^{41}), (R^{41})NC(O)S OC(S)N(R^{41}) (R^{41})NC(S)O, N(R^{42})C(O)N(R^{41}), (R^{41})NC(O)N(R^{42})

$N(R^{42})C(S)N(R^{41})$, $(R^{41})NC(S)N(R^{42})$ $S(O)$ $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^{41})$ $N(R^{41})S(O)_2$

Se, Se(O) $Se(O)_2$, $Se(O)_2N(R^{41})$, $N(R^{41})Se(O)_2$ $P(O)(R^8)$ $N(R^7)P(O)(R^8)$

$P(O)(R^8)N(R^7)$ $N(R^{41})$ $ON(R^{41})$ y $SiR^{28}R^{29}$, y $(CH(R^{41}))_e$-W^{22}-$(CH(R^{42}))_h$

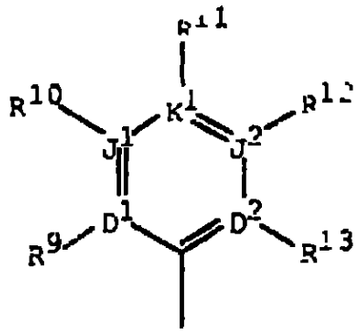
Donde e y h son enteros seleccionados separadamente de 0 a 2 y W^0 se selecciona del grupo que consta de $CR^{41}=CR^{42}$, $CR^{41}R^{42}=C$, vinilideno), etinilideno (C≡C, 1,2-ethinilo), 1,2-ciclopropilo, 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2 4-mofronilinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1 2-piperazinilo, 1,3-pierazinilo, 2,3-piperazinilo, 2-6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperididinilo, 2,3-piperdinilo, 2,4-piperdinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 1,2-pirrolidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrodinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5 pirrolidinilo, 3 4-pirrolidinilo, 2,3-tetrahidrofuranil, 2,4-tegrahidrofuranil, 2,5-tetrahidrofuranil, y 3,4-tegrahidrofuranil, con la condicion de que R^{41} y R^{42} se seleccionen de uno distinto a halo y ciano cuando se enlazan directamente a N y Z^0 se enlace directamente al anillo pirazinanilo de pirazinona

R^{28} y R^{29} se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, hidroxialquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, acilo, aroilo, aralcanoilo, heteroaroilo, aralcoxialquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, aralquiltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo,

alqueniloxialquilo, alqultioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxialquilo, perhaloarilo, perhaloaralquilo perhaloariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, cianoalquilo, dicianoalquilo, carboxamidoalquilo, dicarboxamidoalquilo, cianocarboalcoxialquilo, carboalcoxialquilo dicarboalcoxialquilo, cianocicloalquilo, dicianocicloalquilo, carboxamidocicloalquilo, dicarboxamidocicloalquilo, carboalcoxicianocicloalquilo, carboalcoxicicloalquilo, dicarbocoxicicloalquilo, formilalquilo, acilalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsufonilalquilo, aralquilsufinilo, cicloalquilosulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, aralquilsulfinilalquilo, aralquilsufonilalquilo, carboxi, dialcoxifosfono, diaralcoxifosfono, dialcoxifosfonoalquilo, y diaralcoxifosfonoalquilo

R^{28} y R^{29} se toman juntos opcionalmente para formar una mitad espaciadora lineal que tenga de 2 a 7 atomos contiguos y formando un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquilico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos, un anillo cicloalquenilico con 3 a 8 miembros contiguos, y un anillo heterociclico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos

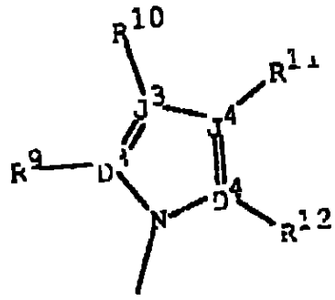
Q es la formula (II)



(II)

En la que D^1, D^2, J^1 J y K^1 se seleccionan de forma independiente del grupo formado por C, N, O, S y un enlace covalente, con la condición de que no mas de uno puede ser un enlace covalente, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J y K^1 puede ser O, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J y K^1 puede ser S, uno de D^1, D^2, J^1, J y K^1 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^1, D^2, J^1, J y K^1 son S, no mas de cuatro de D^1, D^2, J^1, J y K^1 pueden ser N, siempre que R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se seleccione cada uno separadamente para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrogeno, la naturaleza bivalente del azufre, y la naturaleza bivalente del oxigeno

Q se selecciona de manera opcional de la formula (III)



(III)

Donde D^3, D^4, J^3 y J^4 se seleccionan separadamente del grupo que consta de C, N, y S, no mas de uno de D^3, D^4, J^3 y J^4 es O, no mas de uno de D^3, D^4, J^3 y J^4 es S, no mas de tres de D^1, D^2, J^1 y J^2 son N, con la condicion de que

R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12} se selecciona cada uno de manera independiente para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrogeno, la naturaleza bivalente del azufre, y la naturaleza bivalente del oxigeno

Q se selecciona independiente del grupo que consta de hidruro, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalquiltio, alquenilo, alquinilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, acilo, aroilo, heteroaroilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilalquenilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquenilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxialquilo, y halocicloalqueniloxialquilo, con la condicion de que Z^0 se selecciona de un enlace que no sea un enlace covalente simple cuando Q es hidruro

K es $(CR^{4a}R^{4b})_n$, en donde es un entero seleccionado de 1 a 4

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan separadamente del grupo formado por halo, hidruro, hidroxi ciano, hidroxialquilo, alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, aralcoxialquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, aralquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, cianoalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, aralquilsulfinilalquilo, y aralquilsulfonilalquilo,

siempre que halo, hidroxi y ciano se enlacen a carbonos diferentes cuando se encuentra presentes en forma simultánea y que R^{4a} y R^{4b} sean diferentes a hidroxi o ciano cuando se enlazan directamente al carbono para nitrogeno pirazinona

Cuando se enlazan con el mismo carbóno, R^{4a} y R^{4b} se toman juntos opcionalmente para formar un grupo seleccionado del grupo conformado por oxo, tiono, y una mitad linear espaciadora que tenga de 2 a 7 atomos contiguos conectados para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquilico con 3 a 8 miembros contiguos, un anillo cicloalquenilico de 5 a 8 miembros contiguos, y un anillo heterociclico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, siempre y cuando R^{4a} y R^{4b} tomados juntos sean distintos a oxo o tiono cuando el carbono comun se enlace directamente al nitrogeno pirazinona

E^0 es E^1 cuando K es $(CR^{4a}$ y $R^{4b})_n$, en donde E^1 se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, O, S, C(O, C(S), C(O)O, C(S)O, C(O)S, C(S)S C(O)$N(R^7)$ $(R^7)NC(O)$ C(S)$N(R^7)$ $(R^7)NC(S)$ $OC(O)N(R^7)$ $(R^7)NC(O)O$, $SC(S)N(R^7)$, $(R^7)NC(S)S$, $SC(O)N(R^7)$ $(R^7)NC(O)S$, $OC(S)N(R^7)$, $(R^7)NC(S)O$, $N(R^8)C(O)N(R^7)$, $(R^7)NC(O)N(R^8)$, $N(R^8)C(S)N(R^7)$ $(R^7)NC(S)N(R^8)$, $S(O)$ $S(O)_2$ $S(O)_2N(R^7)$, $N(R^7)S(O)_2$ $S(O)_2N(R^7)C(O)$, $C(O)N(R^7)S(O)_2$ Se Se(O), $Se(O)_2$ $Se(O)_2N(R^7)$, $N(R^7)Se(O)_2$ $P(O)(R^8)$, $N(R^7)P(O)(R^8)$ $P(O)(R^8)N(R^7)$ $N(R^7)$ $ON(R^7)$ $SiR^{28}R^{29}$ $CR^{4a}=CR^{4b}$, etenilideno (C=C 1,2-etenilo), y $C=CR^{4a}R^{4b}$,

K se selecciona opcionalmente para que sea $(CH(R^{14}))_j$-T, en donde se selecciona de un entero de 0 a 3 y T se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, O, S y $N(R^7)$ con la condicion de que R^{14} sea distinto a hidroxi ciano, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, y sulfhidrilo cuando j es 1 y que $(CH(R^{14}))_j$ esté enlazado al anillo de pirazinona

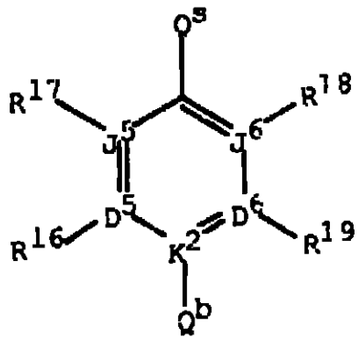
Opcionalmente E^0 es E^2 cuando K es $(CH(R^{14}))_j$-T, en donde E^2 se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, C(O), C(S), C(O)O, C(S)O, C(O)S, C(S)S, $C(O)N(R^7)$, $(R^7)NC(O)$, $C(S)N(R^7)$ $(R^7)NC(S)$, $(R^7)NC(O)O$, $(R^7)NC(S)S$ $(R^7)NC(O)S$, $(R^7)NC(S)O$, $N(R^8)C(O)N(R^7)$, $(R^7)NC(O)N(R^8)$ $N(R^8)C(S)N(R^7)$ $(R^7)NC(S)N(R^8)$, S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^7)$ $N(R^7)S(O)_2$, $S(O)_2N(H)C(O)$, $C(O)N(H)S(O)_2$, Se(O), $Se(O)_2$ $Se(O)_2N(R^7)$, $N(R^7)Se(O)_2$ $P(O)(R^8)$ $N(R^7)P(O)(R^8)$ $P(O)(R^8)N(R^7)$, y $N(R^7)$

K opcionalmente se selecciona para que sea $G-(CH(R^{15}))_k$, en donde se selecciona de un entero de 1 a 3 y G se selecciona del grupo formado por O, S, y $N(R^7)$ siempre que R^{15} no sea hidroxi, ciano, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, ni sulfhidrilo cuando k es 1

F^0 es opcionalmente E^3 cuando K es G-$(CH(R^{15}))_k$, en donde E^3 se selecciona del grupo que tiene un enlace covalente simple, O, S, C(O), C(S), C(O)O, C(S)O, C(O)S, C(S)S, $C(O)N(R^7)$, $(R^7)NC(O)$, $C(S)N(R^7)$, $(R^7)NC(S)$, $OC(O)N(R^7)$, $(R^7)NC(O)O$, $SC(S)N(R^7)$ $(R^7)NC(S)S$ $SC(O)N(R^7)$ $(R^7)NC(O)S$, $OC(S)N(R^7)$, $(R^7)NC(S)O$ $N(R^8)C(O)N(R^7)$, $(R^7)NC(O)N(R^8)$, $N(R^8)C(S)N(R^7)$, $(R^7)NC(S)N(R^8)$ S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^7)$ $N(R^7)S(O)_2$, Se, Se(O), $Se(O)_2$, $Se(O)_2N(R^7)$, $N(R^7)Se(O)_2$ $P(O)(R^8)$, $N(R^7)P(O)(R^8)$, $P(O)(R^8)N(R^7)$, $N(R^7)$, $ON(R^7)$, $SiR^{28}R^{29}$

$CR^{4a}=CR^{4b}$, etinilideno (C≡C, 1,2-etinilo), y $C=CR^{4a}=CR^{4b}$

Y^0 es la formula (IV)



(IV)

Donde D^5, D^6, J^5 y J^6 se seleccionan independiente del grupo que consta de C, N O S y un enlace covalente, siempre y cuando no mas de uno sea un enlace covalente, K^2 se selecciona de forma independiente del grupo conformado por C y N , no mas de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6, y o no mas de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5 y J^6 son S no mas de tres de D^5, D^6, J^5 y J^6 son N cuando K^2 es N^+, y no más de

cuatro de D^5, D^6 J^5 y J^6 son N cuando K^2 es carbono, con la condición de que R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} se seleccionan cada uno separadamente para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrogeno, la naturaleza bivalente del azufre, y la naturaleza bivalente del oxigeno

R^{16} y R^{17} opcionalmente se toman juntos para formar una mitad espaciadora lineal que tenga de 3 a 6 atomos contiguos conectados para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquenilico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterociclico parcialmente saturado con 5 a 8 miembros contiguos, un heteroarilo que tenga de 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo

Opcionalmente, R^{18} y R^{19} se toman juntos de manera independiente para formar una mitad espaciadora lineal que tenga de 3 a 6 átomos contiguos conectados para formar un anillo seleccionado del grupo que conste de un anillo cicloalquenilico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterociclico parcialmente saturado con 5 a 8 miembros contiguos, un heteroarilo de 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo

Q^b se selecciona del grupo que consta de $NR^{20}R^{21}$, $^+NR^{20}R^{21}R^{22}$, oxi, alquilo, aminoalquilenilo, alquilamino, dialquilamino, dialquilsulfonioalquilo, acilamino y Q^{be}, en donde Q^{be} es hidruro y R^{20}, R^{21} y R^{22} se seleccionan separadamente del grupo formado por hidruro, amino, alquilo, hidroxi, alcoxi, aminoalquilenilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilo, con la condicion de que no mas de uno de R^{20}, R^{21} y R^{22} sea

hidroxi, alcoxi, alquilamino, amino, y dialquilamino a un mismo tiempo y que R^{20}, R^{21} y R^{22} debe ser distinto a hidroxi, alcoxi, alquilamino, amino, y dialquilamino cuando K^2 es N^+

R^{20} y R^{21} R^{20} y R^{22}, y R^{21} y R^{22} se opcionalmente seleccionan de forma independiente para formar un par espaciador en el que se toma un par espaciador para formar una mitad lineal que tenga de 4 a 7 atomos contiguos conectando los puntos de enlace de los miembros del par espaciador mencionado para formar un anillo heterociclico de 5 a 8 miembros contiguos, con la condición de que no mas de uno del grupo que consta de pares espaciadores R^{20} y R^{21}, R^{20} y R^{22}, y R^{21} y R^{22} se utiliza al mismo tiempo

Q^h se selecciona de manera opcional del grupo que consta de $N(R^{26})SO_2N(R^{23})(R^{24})$, $N(R^{26})C(O)OR^5$, $N(R^{26})C(O)SR^5$, $N(R^{26})C(S)OR^5$ y $N(R^{26})C(S)SR^5$, siempre y cuando no mas de uno de R^{23}, R^{24} y R^{26} puede ser hidroxi, alcoxi, alquilenoamino, alquilamino, amino, dialquilamino cuando dos del grupo que consta de R^{23}, R^{24} y R^{26} se enlazan con el mismo atomo

Q^h se selecciona en forma opcional del grupo que consta de dialquilsulfonio trialquilfosfono, $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$,

$N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$ $N(R^{26})C(O)N(R^{23})(R^{24})$,
$N(R^{26})C(S)N(R^{23})(R^{24})$ $C(NR^{25})OR^5$
$C(O)N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$, $C(S)N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$
$N(R^{26})N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$ $ON(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$

$N(R^{26})N(R^{26})SO_2N(R^{23})(R^{24})$, $C(NR^{25})SR^5$, $C(O)NR^{23}R^{24}$ y

$C(O)NR^{23}R^{24}$, con la condición de que no mas de uno de $R^{23}R^{24}$ y R^{26} puede ser hidroxi, alcoxi, alquilamino, amino, dialquilamino cuando cualquiera de los dos del grupo formado por $R^{23}R^{24}$ y R^{26} se enlazan con el mismo atomo y que dicho grupo Q^b se enlaza directamente a un átomo de carbono

$R^{23}R^{24}$ y R^{26} se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro, alquilo, hidroxi, alcoxi, alquelinelamino, amino, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilo

Opcionalmente, R^{23} y R^{24} se toman juntos para formar una mitad espaciadora lineal que tenga de 4 a 7 atomos contiguos, conectando los puntos de enlace para formar un anillo heterociclico que tènga de 5 a 8 miembros contiguos

Opcionalmente, R^{23} y R^{25}, R^{24} y R^{25}, R^{25} y R^{26}, R^{24} y R^{26}, y R^{23} y R^{26} se seleccionan para formar un par espaciador en el que se toma junto un par espaciador desde los puntos de enlace de los miembros del par espaciador seleccionado, para formar el grupo L-U-V, en el que L, ,U, y V se seleccionan separadamente del grupo que consta de O, S, C(O), C(S), $C(J_{11})_2S(O)$, SO_2, $OP(OR^{31})R^{30}$, $P(O)R^{30}$ $P(S)R^{30}$, $C(R^{30})R^{31}$, $C=C(R^{30})R^{31}$, $(O)_2POP(O)_2$, $R^{30}(O)POP(O)R^{30}$ $Si(R^{29})R^{28}$ $Si(R^{29})R^{28}Si(R^{29})R^{28}$ $Si(R^{29})R^{28}OSi(R^{29})R^{28}$ $(R^{28})R^{29}COC(R^{28})R^{29}$ $(R^{28})R^{29}CSC(R^{28})R^{29}$ $C(O)C(R^{30})=C(R^{31})$, $C(S)C(R^{30})=C(R^{31})$, $S(O)C(R^{30})=C(R^{31})$ $SO_2C(R^{30})=C(R^{31})$, $PR^{30}C(R^{30})=C(R^{31})$, $P(O)R^{30}C(R^{30})=C(R^{31})$ $P(S)R^{30}C(R^{30})=C(R^{31})$, $DC(R^{30})(R^{31})D$, $OP(OR^{31})R^{30}$ $P(O)R^{30}$ $P(S)R^{30}$

$Si(R^{28})R^{29}$ y $N(R^{30})$, y un enlace covalente con la condicion de que no más de cualquiera de los dos de L, U y V sean enlaces covalentes en forma simultanea y el hetetrociclilo comprendido por L, u y V tenga de 5 a 10 miembros contiguos

D se selecciona del grupo que consta de oxigeno, C=O, C=S, $S(O)_m$, en donde es un entero seleccionado de 0 a 2

J_{11} se selecciona en forma independiente, del grupo formado por OR^{27}, SR^{27} y $N(R^{20})R^{21}$

R^{27} se selecciona del grupo que consta de hidruro, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, aralquiltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxialquilo, perhaloariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, aralquilsulfinilalquilo y aralquilsulfonilalquilo

R^{30} y R^{31} se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro, hidroxi, tiol, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, heteroariloxialquilo, alcoxi, alquiltio, ariltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, aralquiltioalquilo, heteroaralcoxitioalquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloaralquilsulfinilaquilo, aralquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, dicianoalquilo, carboxamidoalquilo, dicarboxamidoalquilo, cianocarboalcoxialquilo, carboalcoxialquilo, dicarboalcoxialquilo, cianocicloalquilo, dicianocicloalquilo, carboxamidocicloalquilo, dicarboxamidocicloalquilo, carboalcoxicianocicloalquilo, carboalcoxicicloalquilo, dicarboalcoxicicloalquilo, formilalquilo, acilalquilo, dialcoxifosfonoalquilo, diaralcoxifosfonoalquilo, fosfonoalquilo, dialcoxifosfonoalcoxi, diaralcoxifosfonoalcoxi, fosfonoalcoxi, dialcoxifosfonoalquilamino, diaralcoxifosfonoalquilamino, fosfonoalquilamino, dialcoxifosfonoalquilo, diaralcoxifosfonoalquilo, sulfonilalquilo, alcoxisulfonilalquilo, aralcoxisulfonilalquilo, alcoxisulfonilalcoxi, aralcosisulfonilalcoxi, sulfonilalcoxi, alcoxisulfonilalquilamino, aralcoxisulfonilalquilamino, y sulfonilalquilamino

Opcionalmente, R^{30} y R^{31} se toman para formar un grupo con una mitad espaciadora lineal que tenga de 2 a 7 átomos contiguos para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquilico de 3 a 8 miembros contiguos, un anillo cicloalquenilico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos, y un anillo heterociclico con 3 a 8 miembros contiguos

Opcionalmente, se seleccionan de forma independiente, R^{23} y R^{25}, R^{24} y R^{25}, R^{25} y R^{26}, R^{24} y R^{26}, y R^{23} y R^{26} para formar un par espaciador, en el que se toma junto un par espaciador de los puntos de enlace de los miembros del par espaciador seleccionado para formar el grupo L-U-V, en donde L, U, y V se seleccionan separadamente del grupo de 1,2-radicales bisustituidos, formado por un radical cicloalquilo, un radical cicloalquenilo, en el que los radicales cicloalquilo y cicloalquenilo se sustituyen por uno ó mas grupos seleccionados de R^{30} y R^{31}, un radical arilo, un radical heteroarilo, un radical heterociclico saturado, y un radical heterocíclico parcialmente saturado, en donde dichos 1,2-sustituyentes se seleccionan en forma independiente, de C=O, C=S, $C(R^{28})R^{32}$, S(O), $S(O)_2$, $OP(OR^{31})R^{30}$, $P(O)R^{30}$, $P(S)R^{30}$ y $Si(R^{28})R^{29}$

Opcionalmente, R^{23} y R^{25}, R^{24} y R^{25}, R^{25} y R^{26}, R^{24} y R^{26}, y R^{23} y R^{26} se seleccionan en forma independiente, para formar un par espaciador en el que se toma junto un par espaciador desde los puntos de enlace de los miembros del par espaciador seleccionado para formar el grupo L-U-V, en el que L, U, y V se seleccionan separadamente del grupo de radicales que

consta de 1,2-radicales de alquileno bisustituidos y 1,2-radical de alquenileno bisustituido, en donde los sustituyentes 1,2 se seleccionan en forma independiente, de C=O, C=S, $C(R^{28})R^{32}$, S(O), $S(O)_2$, $OP(OR^{31})R^{30}$, $P(O)\ R^{30}$, $P(S)\ R^{30}$ y $Si(R^{28})R^{29}$ y tales radicales de alquileno y alquenileno se sustituyen por uno o mas sustituyentes R^{30} o R^{31}

Q` se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, $(CR^{37}R^{38})_b-(W^{40})_{az}$, en donde az es un entero seleccionado de 0 a 1, b es un entero seleccionado de 1 a 4, y W^{40} se selecciona del grupo que consta de O, S C(O) C(S) C(O)O C(S)O C(O)S C(S)S $C(O)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(O)$ C(S)N(R^{14}), $(R^{14})NC(S)$, $OC(O)N(R^{14})$ $SC(S)N(R^{14})$ $SC(O)N(R^{14})$, $OC(S)N(R^{14})$ $N(R^{15})C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)N(R^{15})$ $N(R^{15})C(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)N(R^{15})$, S(O) $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^{14})$ $N(R^{14})S(O)_2$, Se. Se(O), $Se(O)_2$ $Se(O)_2N(R^{17})$ $N(R^{14})Se(O)_2$ $P(O)(R^8)$, $N(R^7)P(O)(R^8)$, $P(O)(R^8)N(R^7)$, $N(R^{14})$, $ON(R^{14})$, and $SiR^{28}R^{29}$ $(CH(R^{14}))c-W^1(CH(R^{15}))_d$, en donde c y d son enteros seleccionados en forma independiente, de 1 a 4, y W^1 se selecciona del grupo formado por O, S, C (O), C(S), C(O)O, C(S)O, C(O)S, C(S)S, $C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)$ $C(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)$ $OC(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)O$, $SC(S)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(S)S$ $SC(O)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(O)S$, $OC(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)O$ $N(R^{15})C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)N(R^{15})$ $N(R^{15})C(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)N(R^{15})$ S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^{14})$, $N(R^{14})S(O)_2$, Se Se(O) $Se(O)_2$, $Se(O)_2N(R^{14})$, $N(R^{14})Se(O)_2$, $P(O)(R^8)$, $N(R^7)P(O)(R^8)$, $P(O)(R^8)N(R^7)$, $N(R^{14})$, $ON(R^{14})$, $SiR^{28}R^{29}$ and $(CH(R^{14}))_e-W^{22}$.

$(CH(R^{\ }))_h$, en donde e y h son enteros seleccionados separadamente de 0 a 2 y W^{22} se selecciona del grupo que consta de $CR^{41}=CR^{42}$, $CR^{41}=R^{42}=C$, vinilideno), etinilideno (C≡C, 1,2-etinilo), 1,2-ciclopropilo, 1,2-ciclobutilo, 1,2 -ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2 4-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1 2-piperidinilo, 1,3-piperidinol, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 1,2-pirrolidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo, y 3,4-tetrahidrofuranilo, con la condición de que R^{14} y R^{15} se seleccionan de uno diferente a halo y ciano, cuando se enlazan directamente con N y que $(CR^{37}\ R^{38})_h$, $(CH(R^{14}))_i$ y se enlazan con E^0

Cuando R^{37} y R^{37} se enlazan con carbonos diferentes, se toman juntos en forma opcional para formar una mitad espaciadora lineal que tenga de 1 a 7 atomos contiguos para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquilico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos, un anillo cicloalquenilico con 3 a 8 miembros contiguos, y un anillo heterocíclico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos

Cuando R^{37} y R^{38} se enlazan con carbonos diferentes, se toman juntos para formar una mitad espaciadora lineal que tenga de 1 a 7 atomos contiguos para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquilico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos, un anillo

cicloalquenilico con 3 a 8 miembros contiguos, y un anillo heterociclico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos

Cuando R^{18} y R^{18} se enlazan con carbonos diferentes, se toman juntos en forma opcional para formar una mitad espaciadora lineal que tenga de 1 a 7 atomos contiguos para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquilico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos, un anillo cicloalquenilico con 3 a 8 miembros contiguos, y un anillo heterociclico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos

Cuando R^{17} y R^{18} se enlazan al mismo carbono, se toman juntos para formar un grupo seleccionado de un grupo que consta de oxo, tiono, alquileno, haloalquileno, y una mitad espaciadora lineal que tiene de 2 a 7 atomos contiguos para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquilico que tenga de 3 a 8 miembros contiguos, y un anillo heterociclico con 3 a 8 miembros contiguos

Opcionalmente, Y^0 es Q^b-Q^{ss}, en donde Q^{ss} se selecciona del grupo que consta de $(CR^{17}R^{18})_f$, en el que f es un entero seleccionado de 1 a 6, $(CH(R^{14}))_c$-W^1-$(CH(R^{15}))^d$, en donde c y d son enteros seleccionados en forma independiente, de 1 a 4, y W^1 se selecciona del grupo formado por

O, S, C(O), C(S), C(O)O, C(S)O, C(O)S C(S)S C(O)N(R^{14}), (R^{14})NC(O), C(S)N(R^{14}), (R^{14})NC(S), OC(O)N(R^{14}) (R^{14})NC(O)O SC(S)N(R^{14}), (R^{14})NC(S)S, SC(O)N(R^{14}) (R^{14})NC(O)S, OC(S)N(R^{14}) (R^{14})NC(S)O, N(R^{15})C(O)N(R^{14}) (R^{14})NC(O)N(R^{15}) N(R^{15})C(S)N(R^{14}), (R^{14})NC(S)N(R^{15}), S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^{14})$ $N(R^{14})S(O)_2$, Se Se(O), $Se(O)_2$ $Se(O)_2N(R^{14})$ $N(R^{14})Se(O)_2$ P(O)(R^8), N(R^7)P(O)(R^8), P(O)(R^8)N(R^7), N(R^{14}), ON(R^{14}), $SiR^{28}R^{29}$, y $(CH(R^{14}))_e$ W^2-$(CH(R^{15}))_h$

en donde e y h son enteros seleccionados separadamente de 9 a 2 y W^2 se selecciona del grupo que consta de $CR^{4a}=CR^{4b}$, etinilideno (C≡C, 1,2-etinilo), y $C=CR^{4g}R^{4h}$, siempre que R^{14} y R^{15} se seleccionen de uno diferente a halo y ciano cuando se enlazan directamente con N, que $(CR^{37}R^{38})_f$, $(CH(R^{15}))_t$, y $(CH(R^{15}))_e$ se enlacen con E^0, y Q^b se seleccione de uno diferente a $N(R^{26})N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$ u $ON(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$, cuando Q^{ss} es $(CR^{37}R^{38})_f$, en donde f es diferente al entero 1

Y^0 es opcionalmente Q^b-Q^{sss}, en donde S^{SS} es $(CH(R^{38}))_r$-W^3, r es un entero seleccionado de 1 a 3, W^3 se selecciona del grupo formado por 1,1-ciclopropilo, 1,2-ciclopropilo, 1,1-ciclobutilo, 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,4-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,5-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 1,4-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,5-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperidinilo, 1,4-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,5-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 3,5-piperidinilo, 3,6-piperidinilo, 1,2-pirrolindinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2H-2,3-piranilo, 2H-2,4-piranilo, 2H-2,5-piranilo, 4H-2,3-piranilo, 4H-2,4-piranilo, 4H-2,5-piranilo, 2H-pirano-2-uno-3,4-ilo, 2H-pirano-2-uno-4,5-ilo, 4H-pirano-4-uno-2,3-ilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo, 3,4-tetrahidrofuranilo, 2,3-

tetrahidropiranilo, 2,4-tetrahidropiranilo, 2,5-tetrahidropiranilo, 2,6-tetrahidropiranilo, 3,4-tetrahidropiranilo, y 3,5-tetrahidropiranilo, y cada carbono e hidruro que contiene un miembro nitrogeno del anillo del W^3 diferente a los puntos de union se sustituye en forma opcional por uno ó mas del grupo que consta de R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12}, con la condición de que ($CH(R^{38})$) este enlazado con E^0 y que Q^b este enlazado con la posicion sustituyente minima de cada W^3

Y^0 es opcionalmente Q^b-Q^{sssr}, en donde Q^{sssr} es $(CH(R^{38}))_r$-W^4, r es un entero seleccionado de 1 a 3, W^4 se selecciona del grupo formado por 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,4-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,5-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 1,4-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,5-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperidinilo, 1,4-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,5-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 3,5-piperidinilo, 3,6-piperidinilo, 1,2-pirrolindinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2H-2,3-piranilo, 2H-2,4-piranilo, 2H-2,5-piranilo, 4H-2,3-piranilo, 4H-2,4-piranilo, 4H-2,5-piranilo, 2H-pirano-2-uno-3,4-ilo, 2H-pirano-2-uno-4,5-ilo, 4H-pirano-4-uno-2,3-ilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo, 3,4-tetrahidrofuranilo, 2,3-tetrahidropiranilo, 2,4-tetrahidropiranilo, 2,5-tetrahidropiranilo, 2,6-tetrahidropiranilo, 3,4-tetrahidropiranilo, y 3,5-

tetrahidropiranilo, y cada carbono e hidruro que contiene un miembro nitrogeno del anillo del W^4 diferente a los puntos de union se sustituye en forma opcional por uno o mas del grupo que consta de R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12}, con la condicion de que ($CH(R^{38})$) este enlazado con E^0 y que Q^b este enlazado con la posicion sustituyente más alta de cada W^4

Y^0 es opcionalmente Q^b-Q^{ssss}, en donde Q^{ssss} es $(CH(R^{38}))_r$-W^5, r es un entero seleccionado de 1 a 3, W^5 se selecciona del grupo formado por 1,4-indenilo, 1,5-indenilo, 1,6-indenili, 1,7-indenilo, 2,7-indenilo, 2,6-indenilo, 2,5-indenili, 2,4-indenilo, 3,4-indenilo, 3,5-indenilo, 3,6-indenilo, 3,6-indenilo, 3 7-indenilo, 2,4-bencofuranilo, 2,5-bencofuranilo, 2,6-bencofuranilo, 2,7-bencofuranilo, 3,4-bencofuranilo, 3,5-bencofuranilo, 3,6-bencofuranilo, 3,7-benxofuranilo, 2,4-bencotiofenilo, 2,5-bencotiofenilo, 2,6-bencotiofenilo, 2,7-bencotiofenilo, 3,4-bencotiofenilo, 3,5-bencotiofenilo, 3,6-bencotiofenilo, 3,7-bencotiofenilo, 2,4-imidazol(1,2-a)piridinilo, 2,5-imidazol(1,2-a)piridinilo, 2,6-imidazol(1,2-a)piridinilo, 2,7-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,4-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,5-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,6-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,7-imidazol(1,2-a)piridinilo, 2,4-indolil, 2,5-indolil, 2,6-indolil, , 3,4-indolil, 3,5-indolil, 3,6-indolil, 3,7-indolil, 1,4-isoindolil, 1,5-isoindolil, 1,6-isoindolil, 2,4-isoindolil, 2,5-isoindolil, 2,6-isoindolil, 2,7-isoindolil, 1,3-isoindolil, 3,4-indazolil, 3,5-indazolil, 3,6-indazolil, 3,7-indazolil, 2,4-bencoxazolil, 2,5-bencoxazolil, 2,6- benzoxazolil, 2,7- benzoxazolil, 3,4-benciloxazolil, 3,5-benciloxazolil, 3,6-benciloxazolil, 3,7-benciloxazolil, 1,4-naftil, 1,5-naftil,

1,6-naftil, 1,7-naftil, 1,8-naftil, 2,4-naftil, 2,5-naftil, 2,6-naftil, 2,7-naftil, 2,8-naftil, 2,4-quinolinilo, 2,5-quinolinilo, 2,6-quinolinilo, 2,7-quinolinilo, 2,8-quinolinilo, 3,4-quinolinilo, 3,5-quinolinilo, 3,6-quinolinilo, 3,7-quinolinilo, 3,8-quinolinilo, 4,5-quinolinilo, 4,6-quinolinilo, 4,7-quinolinilo, 4,8-quinolinilo, 1,4-isoquinolinil, 1,5-isoquinolinil, 1,6-isoquinolinil, 1,7-isoquinolinil, 1,8-isoquinolinil, 3,4-isoquinolinil, 3,5-isoquinolinil, 3,6-isoquinolinil, 3,7-isoquinolinil, 3,8-isoquinolinil, 4,5-isoquinolinil, 4,6-isoquinolinil, 4,7-isoquinolinil, 3,4-cinolinil, 3,5-cinolinil, 3,6-cinolinil, 3,7-cinolinil, 3,8-cinolinil, 4,5-cinolinil, 4,6-cinolinil, 4,7-cinolinil, y 4,8-cinolinil, y cada carbono e hidruro que contienen un miembro de nitrogeno del anillo del W^5 diferente a los puntos de union se sustituye opcionalmente por uno o mas del grupo que consta de R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12}, siempre y cuando Q^b se enlace con la posicion sustituyente más bajo de cada W^5 y que $(CH(R^{38}))_r$ este enlazado con E^0

Y^0 es opcionalmente Q^b-Q^{ssssr}, en donde Q^{ssssr} es $(CH(R^{38}))_r$-W^6, r es un entero seleccionado de 1 a 3, W^6 se selecciona del grupo formado por 1,4-indenilo, 1,5-indenilo, 1,6-indenili, 1,7-indenilo, 2,7-indenilo, 2,6-indenilo, 2,5-indenili, 2,4-indenilo, 3,4-indenilo, 3,5-indenilo, 3,6-indenilo, 3,6-indenilo, 3,7-indenilo, 2,4-bencofuranilo, 2,5-bencofuranilo, 2,6-bencofuranilo, 2,7-bencofuranilo, 3,4-bencofuranilo, 3,5-bencofuranilo, 3,6-bencofuranilo, 3,7-benxofuranilo, 2,4-bencotiofenilo, 2,5-bencotiofenilo, 2,6-bencotiofenilo, 2,7-bencotiofenilo, 3,4-bencotiofenilo, 3,5-bencotiofenilo, 3,6-bencotiofenilo, 3,7-bencotiofenilo, 2,4-imidazol(1,2-

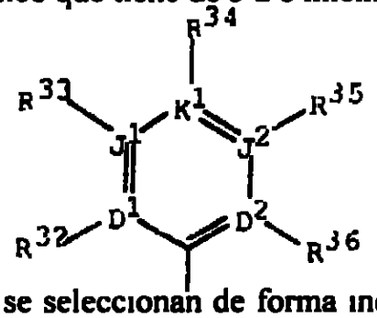
a)pirıdınılo, 2,5-ımıdazol(1,2-a)pırıdınılo, 2,6-ımıdazol(1,2-a)pırıdınılo, 2,7-ımıdazol(1,2-a)pırıdınılo, 3,4-ımıdazol(1,2-a)pırıdınılo, 3,5-ımıdazol(1,2-a)pırıdınılo, 3,6-ımıdazol(1,2-a)pırıdınılo, 3,7-ımıdazol(1,2-a)pırıdınılo, 2,4-ındolıl, 2,5-ındolıl, 2,6-ındolıl, , , 3,4-ındolıl, 3,5-ındolıl, 3,6-ındolıl, 3,7-ındolıl, 1,4-ısoındolıl, 1,5-ısoındolıl, 1,6-ısoındolıl, 2,4-ısoındolıl, 2,5-ısoındolıl, 2,6-ısoındolıl, 2,7-ısoındolıl, 1,3-ısoındolıl, 3,4-ındazolıl, 3,5-ındazolıl, 3,6-ındazolıl, 3,7-ındazolıl, 2,4-bencoxazolıl, 2,5-bencoxazolıl, 2,6- benzoxazolıl, 2,7- benzoxazolıl, 3,4-bencıloxazolıl, 3,5-bencıloxazolıl, 3,6-bencıloxazolıl, 3,7-bencıloxazolıl, 1,4-naftıl, 1,5-naftıl, 1,6-naftıl, 1,7-naftıl, 1,8-naftıl, 2,4-naftıl, 2,5-naftıl, 2,6-naftıl, 2,7-naftıl, 2,8-naftıl, 2,4-quınolınılo, 2,5-quınolınılo, 2,6-quınolınılo, 2,7-quınolınılo, 2,8-quınolınılo, 3,4-quınolınılo, 3,5-quınolınılo, 3,6-quınolınılo, 3,7-quınolınılo, 3,8-quınolınılo, 4,5-quınolınılo, 4,6-quınolınılo, 4,7-quınolınılo, 4,8-quınolınılo, 1,4-ısoquınolınıl, 1,5-ısoquınolınıl, 1,6-ısoquınolınıl, 1,7-ısoquınolınıl, 1,8-ısoquınolınıl, 3,4-ısoquınolınıl, 3,5-ısoquınolınıl, 3,6-ısoquınolınıl, 3,7-ısoquınolınıl, 3,8-ısoquınolınıl, 4,5-ısoquınolınıl, 4,6-ısoquınolınıl, 4,7-ısoquınolınıl, 3,4-cınolınıl, 3,5-cınolınıl, 3,6-cınolınıl, 3,7-cınolınıl, 3,8-cınolınıl, 4,5-cınolınıl, 4,6-cınolınıl, 4,7-cınolınıl, y 4,8-cınolınıl, y cada carbono e hıdruro que contıenen un mıembro de nıtrógeno del anıllo del W^6 dıferente a los puntos de unıon se sustıtuye opcıonalmente por uno o mas del grupo que consta de R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12}, sıempre y cuando Q^b se enlace con la posicion sustituyente mas bajo de cada W^6 y que $(CH(R^{18}))_r$ este enlazado con E^0

En una incorporacion de compuestos de la Formula I o una sal de los mismos farmaceuticamente aceptable

J se selecciona del grupo formado por S

Opcionalmente J se selecciona del grupo que consta de CH-R^6 y N-R^6, en el que R^6 es una mitad espaciadora lineal que tiene una longitud de cadena de 1 a 4 atomos enlazados en el punto de enlace de un sustituyente seleccionado del grupo formado por R^{4a}, R^{4b}, R^{39}, R^{40}, R^5, R^{14} y R^{15} para formar un anillo heterociclico que tiene de 5 a 8 miembros contiguos

B es la formula (V)



(V)

Donde D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 se seleccionan de forma independiente del grupo que consta de C, N O, S y un enlace covalente con la condiçion de que no mas de un enlace covalente, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 es O, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 es S, uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 son S, y no mas de cuatro de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 son N con la condicion de que R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} es cada uno seleccionado separadamente para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrogeno, la naturaleza bivalente del azufre y la naturaleza bivalente del oxigeno

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{18}, R^{19}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}, se seleccionan en forma indeperdiente, del grupo formado por hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, dialquilsulfonio,

trialquilfosfono, dialquilsulfonoalquilo, carboxilo, heteroaralquiltio, heteroaralcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, ariloilalcoxi, heterociclоiloxi aralquilarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heterociclilo, perhaloaralquilo, aralquilsufonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsufinilo, aralquilsulfinilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, cicloalquilsufinilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroarilamino-N-alquilamino, heteroarilaminoalquilo, haloalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi cicloalquilenodioxi, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halociclialqueniloxi, halocicloalqueniloxialquilo, hidroxi, amino, alcoxiamino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, arilsulfinilalquilo arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfinilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonil, monoalquilo amidosulfonil, dialquilo amidosulfonilo, monoarilamidosulfonil, arilsulfonamido, diarilamidosulfonilo, monoalquilo monoarilo amidosulfonil, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinil, heteroarilsulfonilo, heterociclosulfonilo, heterocicliltio, alcanoilo, alquenoilo, aroilo,

heteroaroilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, alquenilo, alquilo alqueniloxialquilo, , alquilenodioxi, haloalquilenodioxi, cicloalquilo, cicloalquilanoilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenilalquilo inferior, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo, hidroxiaralquilo, hidroxialquilo, alquilenilamino, hydroxiheteroaralquilo, haloalcoxialquilo, arilo, aralquilo, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, carboxialquilo, carboalcoxi, alcosicarboxamido, alquilamidocarbonilamido, arilamidocarbonilamido, carboalcoxialquilo, carboalcoxialquenilo, carboxi, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbohaloalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono, y diaralcoxifosfonoalquilo

Opcionalmente, R^{16}, R^{19}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}, se seleccionan en forma independiente, son Q^b con la condicion de que no más de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{bc}

Opcionalmente, R^{32} y R^{33}, R^{33} y R^{34}, R^{34} y R^{35}, y R^{35} y R^{36} se seleccionan para formar un par espaciador en el que se toma junto un par espaciador para formar una mitad linear que tenga de 3 a 6 átomos contiguos, conectando los puntos de enlace de los miembros de dicho par espaciador para formar un anillo seleccionado del grupo que consta de un anillo cicloalquenilico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterociclico parcialmente saturado con 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heteroarilico que tenga de 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo con la

condicion de que no mas de uno del grupo formado por los pares espaciadores R^{32} y R^{33}, R^{33} y R^{34}, R^{34} y R^{35}, y R^{35} y R^{36} puedan utilizarse a un mismo tiempo

R^9 y R^{10}, R^{10} y R^{11}, R^{11} y R^{12}, y R^{12} y R^{13} opcionalmente se seleccionan en forma independiente, para formar un par espaciador, en el que se toma junto un par espaciador para formar una mitad lineal que tenga de 3 a 6 atomos contiguos conectando los puntos de enlace de los miembros de dicho par espaciador para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquenilico que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterociclico parcialmente saturado que tenga de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heteroarilico con 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo, con la condicion de que no más de uno del grupo que consta de los pares espaciadores R^9 y R^{10}, R^{10} y R^{11}, R^{11} y R^{12}, y R^{12} y R^{13} puede utilizarse al mismo tiempo

B se selecciona en forma opcional del grupo formado por hidruro, trialquilsililo, C2-C8 alquilo, C3-C8 alquenilo, C3-C8 alquenilo, C3-C8 alquinilo, C2-C8 haloalquilo, y C3-C8 haloalquenilo, en donde cada miembro del grupo B puede sustituirse opcionalmente por cualquier carbono hasta e incluyendo 6 atomos desde el punto de union de B con A, por uno o mas del grupo que consta de R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}

Opcionalmente, B se selecciona del grupo que consta de C3-C15 cicloalquilo, C5-C10 cicloalquenilo, C4-C12 heterociclilo saturado, y 4-C9 heterociclilo parcialmente saturado, en donde cada carbono de anillo se

sustituye en forma opcional por R^{33}, un carbono de anillo diferente al carbono de anillo en el punto de unión de B con A se sustituye opcionalmente por oxo, siempre que no mas de un carbono de anillo se sustituya por oxo al mismo tiempo, un carbono de anillo junto con los atomos de nitrogeno adyacentes al atomo de carbono en el punto de union se sustituyen en forma opcional por R^9 o R^{13}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^9 a dos atomos del punto de union se sustituye opcionalmente por R^{10}, un carbono de anillo ó un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^{13} a dos atomos del punto de unión se sustituyen opcionalmente por R^{12}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno y a tres atomos del punto de union y adyacente a la posicion R^{10} se sustituye opcionalmente por R^{11}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno y a tres atomos del punto de union y adyacente a la posición R^{12} se sustituyen opcionalmente por R^{33}, y un carbono de anillo o un átomo de nitrogeno y a cuatro atomos del punto de union y adyacente a las posiciones R^{11} y R^{13} se sustituyen en forma opcional por R^{34}

A se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, $(W^7)_{rr}$-$(CH(R^{15}))_{pa}$ y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W)_{rr}$, en donde rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 6, y W se selecciona del grupo que consta de O, S, C(O), C(S), C(O)S, C(S)O, $C(O)N(R^7)$, $C(S)N(R^7)$, $(R^7)NC(O)$, $(R^7)NC(S)$, S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^7)$, $(R^7)NS(O)_2$, $P(O)(R^8)$ $N(R^7)P(O)(R^8)$, $P(O)(R^8)N(R^7)$, $C(NR^7)N(R^7)$,

$(R^7)NC(NR^7)$, $(R^7)NC(NR^7)NR^7$, y $N(R^7)$, con la condicion de que no más de uno del grupo formado por rr y pa puede ser 0 al mismo tiempo

R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro, hidroxi, alquilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, y alcoxialquilo

R^{14}, R^{15}, R^{37}, y R^{38} se seleccionan separadamente del grupo formado por hidruro, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxi, alquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, cicloalquenilo, cicloalqueniloalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxialquilo, carboxi, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, y carboxamidoalquilo

R^{14} y R^{38} R^7 pueden seleccionarse en forma independiente, del grupo que consta de acilo, aroilo, y heteroaroilo, con la condicion de que acilo se seleccione de uno diferente a formilo y 2-oxoacilo

ψ se selecciona del grupo formado por NR^5, O, C(O), C(S), S, S(O), $S(O)_2$, $ON(R^5)$, $P(O)(R^8)$, y $CR^{39}R^{40}$

R^5 se selecciona del grupo que consta de hidruro, hidroxi, amino, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, acilo, aroilo, y heteroaroilo

R^{39} y R^{40} se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, acilamido, alcoxi, alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, carboxi, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, y carboxamidoalquilo

R^2 y R^1 se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de Z^0-Q, hidruro, alquilo, alquenilo,, y halo, siempre y cuando R^2 se seleccione de uno diferente al grupo conformado por hidruro, alquilo, cicloalquilo, y trifulorometilo y R^1 se seleccione de otro que no sea el grupo formado por hidruro y halo, a menos que E^1 se diferente a C(ONH) a menos que E^0 se seleccione del grupo compuesto por E^2 y E^3,o cuando K es distinta a $(CR^{4a}R^{4b})_n$, en donde n es 1 a menos que R^{4a} y R^{4b} se seleccionen separadamente de uno que no sea hidruro, a menos que ψ se seleccione de uno diferente a NR^5,o cuando R^5 se selecciona de otro que no sea hidruro, a menos que Y^0 se seleccione de uno distinto a, en el que Q^s es C_{3-4} alquilo, C_{3-4} alquenilo, C_{3-4} alquinilo, en donde el grupo C_{1-4} alquilo, C_{3-4} alquenilo, C_{3-4} alquinilo se enlace en forma concurrente con E^1, en donde E^1 es C(O)NH y a la posicion 4 de un imidazol, la posicion 4 de un tiazol o la posicion 5 de un tiazol, a menos que se encuentre presente un par espaciador seleccionado del grupo de pares espaciadores conformado por R^2 y R^{4a}, R^2 y R^{4b}, R^2 junto con R^{4a} y R^{4b}, R^2 y R^{14}, R^2 y R^{15}, y R^6 con otro grupo seleccionado del grupo que consta de R^{4a}, R^{4b}, R^{4a} y R^{4b} juntos, R^{39}, R^{40}, R^{39} y R^{40} juntos, R^{14}, R^{15}, y R^5, que R^2 se seleccione de uno diferente al grupo formado por hidroximetilo, metilo, metoximetilo, metiltiometilo, feniltiometilo, metilsulfinilo, metiltio, alcoxi, cicloalcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, cicloalquiltio, cicloalquilsulfinilo, y cicloalquilsulfonilo, cuando Y^0 no es fenilo, fenilo monosustituido, y fenilo bisustituido 5-(2-amino)piridinindilo, o4-(2-amino)piridindilo, y que R^2 se

seleccione de uno que no sea el grupo formado por hidruro, halo, alquilo, cicloalquilo, cuando Y^0 es metilenoimidazol(1,2-a)piridinilo, 4,5-bencimidazol-5-ilo oindol-5-ilo, a menos que R^1 se seleccione de uno que no sea el grupo que consta de hidruro o halo, o si E^1 no es C(O)NH, o cuando E^0 se selecciona del grupo que consta de E^2 y E^3, a menos que K sea diferente a $(CR^{4a}R^{4b})_n$, en donde n es 1 a menos que R^{4a} y R^{4b} se seleccionen en forma independiente, de uno que no sea hidruro, o cuando ψ se selecciona de uno distinto a NR^5, en donde R^5 es hidruro

Opcionalmente R^1 se selecciona del grupo compuesto por amino, aminoalquilo, alquilamino, amidino, guanidino, hidroxi, hidroxiamino, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxiamino, tiol, alquiltio, dialquilsulfonio, trialquilfosfono, dialquilsulfonioalquilo, heteroarilamino, nitro, arilamino, aralquilamino, alcanoilo, alquenoilo, aroilo, heteroaroilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo haloalcanoilo, hidrohaloalquilo, ciano, y fosfono

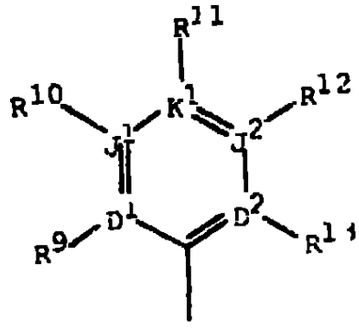
Z^0 se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, $(CR^{41}R^{42})_q$, en donde q es un entero seleccionado de 1 a 6, $(CH(R^{41}))_g$-W^0-$(CH(R^{42}))_p$, en donde g y p son enteros seleccionados en forma independiente, de 0 a 3 y W^0 se selecciona del grupo conformado por O, S, C(O), C(S) C(O)O C(S)O C(O)S, C(S)S C(O)N(R^{41}), (R^{41})NC(O) C(S)N(R^{41}) (R^{41})NC(S) OC(O)N(R^{41}), (R^{41})NC(O)O SC(S)N(R^{41}) (R^{41})NC(S)S, SC(O)N(R^{41}), (R^{41})NC(O)S, OC(S)N(R^{41}), (R^{41})NC(S)O, N(R^{42})C(O)N(R^{41}), (R^{41})NC(O)N(R^{42}), N(R^{42})C(S)N(R^{41}), (R^{41})NC(S)N(R^{42}) S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^{41})$ $N(R^{41})S(O)_2$ Se, Se(O),

$Se(O)_2$, $Se(O)_2N(R^{41})$, $N(R^{41})Se(O)_2$, $P(O)(R^8)$, $N(R^7)P(O)(R^8)$ $P(O)(R^8)N(R^7)$, $N(R^{41})$, $ON(R^{41})$ and $SiR^{28}R^{29}$, y $(CH(R^{41}))_e$-W^{22}-$(CH(R^{42}))_h$, en donde e y h son entero seleccionados en forma independiente, de 0 a 2 y W^{22} se selecciona del grupo formado por $CR^{41}=CR^{42}$, $CR^{41}R^{42}=C$, vinilideno), etinilideno (C≡C, 1,2-etinilo), 1,2-ciclopropilo, 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1 3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3 4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 2 3-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 1,2-pirrolidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo, y 3,4-tetrahidrofuranilo, con la condicion de que R^{41} y R^{42} se seleccionan de uno diferente a halo y ciano cuando estan directamente enlazados con N y Z^0 está enlazado directamente con el anillo de pirazinona

R^{41} y R^{42} se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de amino hidroxiamino, hidruro, hidroxi, amino, halo, ciano, ariloxi, hidroalquilo, acilo aroilo, heteroaroílo, heteroariloxialquilo, alcoxi, alquilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquiloalcoxi, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, halocicloalquilo halocicloalquenilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo,

haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroariltioalquilo, alquilsulfonilo haloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilo, y aralquilsulfonilalquilo

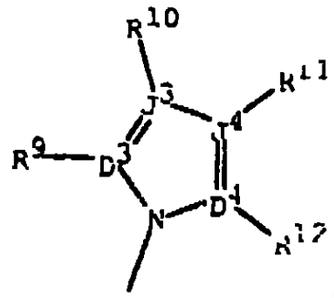
Q es la formula (II)



(II)

Donde D^1, D^2, J^1 J^2 y K^1 se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por C, N O, S y un enlace covalente con la condicion de que no mas de uno sea un enlace covalente, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 sea O, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 sea S, uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 son S, y no mas de cuatro de D^1, D^2 J^1 J^2 y K^1 son N, con la condición de que R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} se selecciona cada uno de manera independiente para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza bivalente del azufre, y la naturaleza bivalente del oxigeno

Q se seleccionan opcionalmente de la formula (III)



(III)

Donde D^3, D^4, J^3, y J^4 se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por C, N O, y S, no mas de uno de D^3, D^4, J^3, y J^4 es O, no mas de uno de D^3, D^4, J y J^4 es S, y no mas de tres de D^3, D^4, J^3, y J^4 son N, con la condicion de que R^9, R^{10}, R^{11}, y R^{12} se selecciona cada uno en forma independiente, para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrogeno, la naturaleza bivalente del azufre, y la naturaleza bivalente del oxigeno

Q se selecciona en forma opcional del grupo conformado por hidruro, alquilo alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalquiltio, alquenilo, alquinilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, acilo, aroílo, heteroaroilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo cicloalquilalquenilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquenilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxialquilo, y halocicloalqueniloxialquilo, con la condicion de que Z^0 se seleccione de uno distinto a un enlace covalente simple cuando Q es hidruro

K es $(CR^{4a}R^{4b})_n$, en donde n es un entero seleccionado de 1 a 2

$R^{4a}R^{4b}$ se seleccionan separadamente del grupo que consta de halo, hidruro hidroxi ciano, hidroxialquilo, alquilo, alquenilo, alcoxialquilo,

aralquilo, heteroaralquilo, alquiltioalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, y cianoalquilo

E^{1} es E^{1}, cuando K es $(CR^{4a}R^{4b})_n$, en donde E^{1} se selecciona del grupo compuesto por un enlace covalente simple, O, S, C(O), C(S), C(O)O, C(S)O C(O)S, C(S)S, C(O)N(R^7), (R^7)NC(O), C(S)N(R^7) (R^7)NC(S),

OC(O)N(R^7), (R^7)NC(O)O, SC(S)N(R^7) (R^7)NC(S)S SC(O)N(R^7), (R^7)NC(O)S OC(S)N(R^7) (R^7)NC(S)O, N(R^8)C(O)N(R^7) (R^7)NC(O)N(R^8) N(R^8)C(S)N(R^7) (R^7)NC(S)N(R^8), S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^7)$, $N(R^7)S(O)_2$, $S(O)_2N(R^7)C(O)$, $C(O)N(R^7)S(O)_2$, P(O)(R^8) $N(R^7)P(O)(R^8)$ P(O)(R^8)N(R^7), N(R^7), ON(R^7), CR^{4a}=CR^{4b}

Etilnilideno (C≡C, 1 2-etinilo), y C=$CR^{4a}R^{4b}$

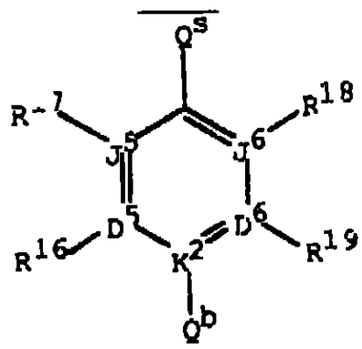
Opcionalmente K es $(CH(R^{14}))_j$-T, en donde j se selecciona de un entero de 0 a 2 y T se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple O S, y N(R^7), con la condicion de que $(CH(R^{14}))_j$ esté enlazado con el anillo de pirazinona

Opcionalmente, E^{0} es E^{2}, cuando K es $(CH(R^{14}))_j$-T, en donde E^{2} se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple C(O), C(S), C(O)O C(S)O, C(O)S, C(S)S, C(O)N(R^7), (R^7)NC(O) C(S)N(R^7) (R^7)NC(S), (R^7)NC(O)O, (R^7)NC(S)S (R^7)NC(O)S (R^7)NC(S)O, N(R^8)C(O)N(R^7) (R^7)NC(O)N(R^8), N(R^8)C(S)N(R^7) (R^7)NC(S)N(R^8), S(O), $S(O)_2$ $S(O)_2N(R^7)$, $N(R^7)S(O)_2$ $S(O)_2N(H)C(O)$ $C(O)N(H)S(O)_2$ P(O)(R^8) $N(R^7)P(O)(R^8)$, P(O)(R^8)N(R^7), ~~X~~N(R^7),

Opcionalmente, K es G-(CH(^{15}))$_k$, en donde k se selecciona de un entero de 1 a 2 y G se selecciona del grupo formado por O, S, y N(R^7), siempre y cuando R sea uno diferente a hidruro, ciano, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, y sulfhidrilo, cuando k es 1

L^0 es opcionalmente E^3 cuando K es G-CH(R^{15}))$_k$, en donde E^3 se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple O, S, C(O), C(S), C(O)O C(S)O, C(O)S, C(S)S C(O)N(R^7), (R^7)NC(O) C(S)N(R^7) (R^7)NC(S) OC(O)N(R^7), (R^7)NC(O)O SC(S)N(R^7), (R^7)N((S)S SC(O)N(R^7), (R^7)NC(O)S OC(S)N(R^7), (R^7)NC(S)O, N(R^8)C(O)N(R^7) (R^7)NC(O)N(R^8), N(R^8)C(S)N(R^7), (R^7)NC(S)N(R^8), S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^7)$ N(R^7)$S(O)_2$, P(O)(R^8), N(R^7)P(O)(R^8), P(O)(R^8)N(R^7), N(R^7) ON(R^7) CR^{4a}=CR^{4b} ethylidene, C=C, 1,2-dimethyl), and C=$CR^{4a}R^{4b}$,

Y^0 es la formula (IV)



(IV)

Donde D^5, D^6, J^5, y J^6 se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de C, N O S y un enlace covalente con la condicion de que no mas

de uno es un enlace covalente, K^2 se selecciona en forma independiente, del grupo formado por C y N^+, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es O, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es S, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 debe ser un enlace covalente en el que dos de D^5, D^6, J^5, y J^6 son S, no mas de tres de D^5, D^6, J^5, y J^6 es N cuando K^2 es N^+ y no mas de cuatro de D^5, D^6, J^5, y J^6 son N cuando K^2 es carbono con la condicion de que R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} se seleccionan todos separadamente para conservar el caracter tetravalente del carbono, trivalente del nitrogeno, bivalente del azufre y bivalente tambien del oxigeno

Opcionalmente R^{16} y R^{17} se toman juntos en forma independiente, para formar una mitad espaciadora lineal que presenta de 3 a 6 atomos contiguos conectados para formar un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo cicloalquenilico que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterociclico parcialmente saturado que consta de 5 a 8 miembros contiguos, un heteroarilo de 5 a 6 miembros contiguos y un arilo

Q^b se selecciona del grupo que consta de $NR^{20}R^{21}$, $^+NR^{20}R^{21}R^{22}$ oxi, alquilo aminoalquilenilo, alquilamino, dialquilamino, dialquilsulfonioalquilo, acilamino y Q^{bc}, en donde Q^{bc} es hidruro y R^{20}, R^{21} y R^{22} se seleccionan separadamente del grupo formado por hidruro, amino, alquilo hidroxi, alcoxi, aminoalquilenilo, alquilamino, dialquilamino e hidroxialquilo con la condicion de que no más de uno de R^{20}, R^{21} y R^{22}, y sea al mismo tiempo hidroxi, alcoxi, alquilamino, amino y dialquilamino, y

que asimismo R^{20} R^{21} y R^{22} deban ser diferentes de hidroxi, alcoxi, alquilamino, amino y dialquilamino cuando K^2 es N^+

Opcionalmente R^{20} y R^{21}, R^{20} y R^{22}, y R^{21} y R^{22} se seleccionan en forma independiente para formar un par espaciador en el que un par espaciador se toma junto para formar una mitad linear que tenga de 4 a 7 atomos contiguos que conectan los puntos de enlace de los miembros del mencionado par espaciador para formar un anillo heterociclico que presente de 5 a 8 miembros contiguos, siempre y cuando no se utilice mas de uno de los grupos que constan de pares espaciadores R^{20} y R^{21}, R^{20} y R^{22}, y R^{21} y R^{22}

Opcionalmente Q^b se selecciona del grupo que consta de $N(R^{26})SO_2N(R^{23})(R^{24})$, $N(R^{26})C(O)OR^5$, $N(R^{26})C(O)SR^5$, $N(R^{26})C(S)OR^5$ y $N(R^{26})C(S)SR^5$ con la condicion de que no mas de uno de R^{23}, R^{24} y R^{26} sea hidroxi, alcoxi, alquilamino, amino y dialquilamino cuando se enlazan al mismo atomo dos del grupo que consta de R^{23}, R^{24} y R^{26}

Q^h se selecciona opcionalmente del grupo que consta de dialquilsulfonio, trialquilfosfonio, $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, $N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$,

$N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$ $N(R^{26})C(O)N(R^{23})(R^{24})$
$N(R^{26})C(S)N(R^{23})(R^{24})$, $C(NR^{25})OR^5$,
$C(O)N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$ $C(S)N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$,
$N(R^{26})N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$ $ON(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$,
$N(R^{26})N(R^{26})SO_2N(R^{23})(R^{24})$, $C(NR^{25})SR^5$, $C(O)NR^{23}R^{24}$, y

$C(O)NR^{23}R^{24}$ siempre y cuando no haya mas de uno de R^{23}, R^{24} y R^{26} que pueda ser hidroxi, alcoxi, alquilamino, amino o dialquilamino cuando dos del grupo que consta de R^{23}, R^{24} y R^{26} se enlazan con el mismo atomo y el grupo Q^b se enlaza directamente con un atomo de carbono

R^{23}, R^{24}, R^{25} y R^{26} se seleccionan separadamente del grupo formado por hidruro, alquilo hidroxi, alcoxi, aminoalquilenilo, alquilamino, dialquilamino, amino e hidroxialquilo

Opcionalmente R^{23} y R^{24} se toman juntos para formar una mitad espaciadora lineal que contenga de 4 a 7 atomos contiguos que conectan los puntos de enlace para formar un anillo heterociclico que consta de 5 a 8 miembros contiguos

Q^b se selecciona del grupo que contiene un solo enlace covalente, $(CR^{17}R^{18})_b$-$(W^0)_{az}$, en donde az es un entero seleccionado de 0 a 1, b es un entero seleccionado de 1 a 4 y W^0 se selecciona del grupo formado por

S, C(O) C(S) C(O)O, C(S)O, C(O)S, C(S)S, $C(O)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(O)$ C(S)$N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)$, $OC(O)N(R^{14})$ $SC(S)N(R^{14})$, $SC(O)N(R^{14})$ $OC(S)N(R^{14})$, $N(R^{15})C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)N(R^{15})$ $N(R^{15})C(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)N(R^{15})$ S(O) $S(O)_2$ $S(O)_2N(R^{14})$ $N(R^{14})S(O)_2$, P(O)(R^8) $N(R^7)P(O)(R^8)$, $P(O)(R^8)N(R^7)$, $N(R^{14})$, $ON(R^{14})$, $(CH(R^{14}))_c$-W^1-$(CH(R^{15}))_d$

en donde c y d son enteros seleccionados en forma independiente, de 1 a 4 y W^1 se selecciona del grupo que consta de O, S, C(O)O, C(S)O, C(O)S, C(S)S, $C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)$, C(S)$N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)$, $OC(O)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(O)O$

$SC(S)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(S)S$, $SC(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)S$ $OC(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)O$ $N(R^{15})C(O)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(O)N(R^{15})$, $N(R^{15})C(S)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(S)N(R^{15})$, $S(O)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^{14})$ $N(R^{14})S(O)_2$ $P(O)(R^8)$, $N(R^7)P(O)(R^8)$, $P(O)(R^8)N(R^7)$ $N(R^{14})$, $ON(R^{14})$, and $(CH(R^{14}))_e$-W^{22}-$(CH(R^{15}))_h$

en donde e y h son enteros seleccionados separadamente de 0 a 2 y W^{22} se selecciona del grupo formado por $CR^{41}=CR^{42}$, $CR^{41}R^{42}=C$, vinilideno), etinilideno (C=C, 1,2-etinilo), 1,2-ciclopropilo, 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1 3-ciclohexilom 1,2-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,6-piperidino, 3,4-piperidino, 1,2 pirrolidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3- pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5- pirrolidinilo, 3 4- pirrolidinilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5- tetrahidrofuranilo y 3,4- tetrahidrofuranilo, con la condicion de que R^{14} y R^{15} no se seleccionen ni de halo ni de ciano cuando se enlazan directamente con N y $(CR^{37}R^{38})_b(CH(R^{14}))_c(CH(R^{14}))_c$ y se unen directamente con E^{11}

Opcionalmente Y^{11} es Q^b-Q^{88} cuando Q^{88} se selecciona del grupo formado por $(CR^{17}R^{18})_f$ en los casos en que f es un entero seleccionado de 1 a 6 $(CH(R^{14}))_c$-W^1-$(CH(R^{15}))_d$ cuando c y d son enteros seleccionados en forma independiente, de 1 a 4 y W^1 se selecciona del grupo que consta de 0, S C(O), C(S) C(O)O, C(S)O, C(O)S, C(S)S, $C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)$,

GB 62

$C(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)$, $OC(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)O$, $SC(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)S$,$SC(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)S$, $OC(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)O$, $N(R^{15})C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)N(R^{15})$, $N(R^{15})C(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)N(R^{15})$, $S(O)$, $S(O)_2$ $S(O)_2N(R^{14})$, $N(R^{14})S(O)_2$, $P(O)(R^8)$, $N(R^7)P(O)(R^8)$, $P(O)(R^8)N(R^7)$, $N(R^{14})$, $ON(R^{14})$ y $(CH(R^{14}))$ y $-W^{2-}(CH(R^{15}))_h$ en donde e y h son enteros seleccionados separadamente de 0 a2 y W^2 se selecciona del grupo que consta de $CR=CR^{4a}R^{4b}$ siempre y cuando R^{14} y R^{15} no se seleccionen ni de halo ni de ciano cuando se enlazan directamente con N y $(CR^{37}R^{38})_f$, $(CH(R^{14}))_c$ y $(CH(R^{14}))_e$ se enlazan con E^0

Opcionalmente Y^0 es Q^b-Q^{ss} cuando Q^{ss} se selecciona del grupo formado por $(CR^{37}R^{38})_f$ en los casos en que f es un entero seleccionado de 1 a 6, $(CH(R^{14}))_c$-W^1-$(CH(R^{15}))_d$ cuando c y d son enteros seleccionados en forma independiente, de 1 a 4 y W^1 se selecciona del grupo que consta de 0, S, C(O), C(S) C(O)O, C(S)O, C(O)S, C(S)S, $C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)$, $C(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)$, $OC(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)O$, $SC(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)S$,$SC(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)S$, $OC(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)O$, $N(R^{15})C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)N(R^{15})$, $N(R^{15})C(S)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)N(R^{15})$, $S(O)$, $S(O)_2$ $S(O)_2N(R^{14})$, $N(R^{14})S(O)_2$, $P(O)(R^8)$, $N(R^7)P(O)(R^8)$, $P(O)(R^8)N(R^7)$, $N(R^{14})$, $ON(R^{14})$ y $(CH(R^{14}))$ y $-W^{2-}(CH(R^{15}))_h$ en donde e y h son enteros seleccionados separadamente de 0 a2 y W^2 se selecciona del grupo que consta de $CR=CR^{4a}R^{4b}$ siempre y cuando R^{14} y R^{15} no se seleccionen ni de halo ni de ciano cuando se enlazan

directamente con N y $(CR^{37}R^{38})_f$, $(CH(R^{14}))_c$ y $(CH(R^{14}99_e$ se enlazan con E^0

Opcionalmente Y^0 es Q^b-Q^{ss} en donde Q^{ss} es $(CH(R^{38}))_r$-W^3, r es un entero seleccionado de 1 a 3, W^3 se selecciona del grupo formado por1,1-ciclopropilo, 1,2-ciclopropilo, 1,1-ciclobutilo, 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,4-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,5-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 1 4-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-pipieridinilo, 1,4-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,5-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 3,5-piperidinilo, 1,2-pirrolidinilo, 1, pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, , 2,4- pirrolidinilo, 2,5- pirrolidinilo, 3,4- pirrolidinilo, 2H-2,3-piranilo, 2H-2 4-piranilo, 2H-2,5-piranilo, 4H-2,3-piranilo, 4H-2,4-piranilo, 4H-2,5- piranilo, 2H-piran-2-uno-2,4-yl, 2H-piran-2-uno-4,5-yl, 4H-piran-4-uno-2,3-yl, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo, 2,3-tetrahidropiranilo, 2,4-tetrahidropiranilo, 2-5-tetrahidropiranilo, 2,6-tetrahidropiranilo, 3,4-tetrahidropiranilo y 3,5-tetrahidropiranilo y cada uno de los miembros de carbono e hidruro del anillo de W^3 distinto a los puntos de union, y que contenga nitrógeno, se sustituye en forma opcional por uno ó mas del grupo formado por R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12}, siempre y cuando $(CH(R^{38}))_r$ se enlace con E^0 y Q^b, a su vez, se enlace con la minima posicion numerada sustituyente de cada W^3

Y^0 es opcionalmente Q^b-Q^{ssr} en donde Q^{ssr} es $(CH(R^{38}))_r$-W^4, r es un entero seleccionado de 1 a 3, W^4 se selecciona del grupo formado por 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,4-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,5-mortolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 1,4-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,5-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperidinilo, 1,4-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,5-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 3,5-piperidinilo, 3,6-piperidinilo, 1,2-pirrolidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2H-2,3-piranilo, 2H-2,4-piranilo, 2H-2,5-piranilo, 4H-2,3-piranilo, 4H-2,4-piranilo, 4H-2,5-piranilo, 2H-piran-2-uno-3,4-yl, 2H-piran-2-uno-4,5-yl, 4H-piran-4-uno-2,3-yl, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo, 3,4-tetrahidrofuranilo, 2,3-tetrahidropiranilo, 2,6-tetrahidropiranilo, 3,4-tetrahidropiranil y 3,5-tetrahidropiranilo, y cada uno de los miembros de carbono e hidruro del anillo de W^4 distinto a los puntos de unión, y que contenga nitrógeno, se sustituye en forma opcional por uno ó mas del grupo formado por R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12}, siempre y cuando Q^b, a su vez, se enlace con la minima posicion numerada sustituyente de cada W^5 y $(CH(R^{38}))_r$ se enlace con E^0 y

Y^0 es opcionalmente Q^b-Q^{sss}, en donde Q^{sss} es $(CH(R^{38}))_r$-W^5, r es un entero seleccionado de 1 a 3, W^5 se selecciona del grupo formado por 1,4-indenilo, 1,5-indenilo, 1,6-indenilo, 1,7-indenilo, 2,7-indenilo, 2,6-indenilo,

2,5-indenilo, 2,4-indenilo, 3,4-indenilo, 3,5-indenilo, 3,6-indenilo, 3,7-indenilo, 2,4-benzofuranilo, 2,6-benzofuranilo, 2,7-benzofuranilo, 3,4-benzofuranilo, 3,5-benzofuranilo, 3,6-benzofuranilo, 3,7-benzofuranilo, 2,4-benzotiofenilo, 2,5-benzotiofenilo, 2,6-benzotiofenilo, 2,7-benzotiofenilo, 3,4-benzotiofenilo, 3,5-benzotiofenilo, 3,6-benzotiofenilo, 3,7-benzotiofenilo, 2 7-imidazo(1,2-a)piridinilo, 3,4-imidazo(1,2-a)piridinilo, 3,5-imidazo(1,2-a)piridinilo, 3,6-imidazo(1,2-a)piridinilo, 2,4- indolilo, 2,5-indolilo, 2,6-indolilo, 2,7-indolilo, 3,4-indolilo, 3,5-indolilo, 3,6-indolilo, 3,7-indolilo, 1,4-isoindolilo, 1,5-isoindolilo, 1,6-isoindolilo, 2,4-isoindolilo, 2,5-isoindolilo, 2,6-isoindolilo, , 2,7-isoindolilo, 1,3-isoindolilo, 3,4-isoindolilo, 3,5-indazolilo, 3,5-indazolilo, 3,6-indazolilo, 3,7-indazolilo, 2,4-benzoxazolilo, 2,6-benzoxazolilo, 2,7-benzoxazolilo, 3,4-benzoxazolilo, 3,4-benciloxazolilo, 3,5-benciloxazolilo, 3,6-benciloxazolilo, 3,7-benciloxazolilo, l 4-naftilo, 1,5-naftilo, 1,6-naftilo, 1,7-naftilo, 1,8-naftilo, 2,4-naftilo, 2,5-naftilo, 2,6-naftilo, 2,7-naftilo, 2,8-naftilo, 2,4-quinolinilo, 2,5-quinolinilo, 2,6-quinolinilo, 2,7-quinolinilo, 2,8-quinolinilo, 3,4-quinolinilo, 3,5-quinolinilo, 3,6-quinolinilo, 3,7-quinolinilo, 3,8-quinolinilo, 4,5-quinolinilo, 4,6-quinolinilo, 4,7-quinolinilo, 4,8-quinolinilo, 1,4-isoquinolinilo, 1,5-isoquinolinilo, 1,6-isoquinolinilo, 1,7-isoquinolinilo, 1,8-isoquinolinilo, 3 4-isoquinolinilo, 3,5-isoquinolinilo, 3,6-isoquinolinilo, 3,7-isoquinolinilo, 3,8-isoquinolinilo, 4,6-isoquinolinilo, 4,7-isoquinolinilo, 4,8-isoquinolinilo, 3,4-cinolinilo, 3,5-cinolinilo, 3,6-cinolinilo, 3,7-cinolinilo, 3,8-cinolinilo, 4,5-cinolinilo, 4,6-cinolinilo, 4,7-cinolinilo, 4,8-cinolinilo, y

cada uno de los miembros de carbono e hidruro del anillo W^5 distinto a los puntos de union, y que contenga nitrogeno, se sustituye en forma opcional por uno o mas del grupo formado por R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12}, con la condición de que Q^b se enlace con la mínima posición numerada sustituyente de cada W^5 y $(CH(R^{38}))_r$ se enlace, a su vez, con E^0

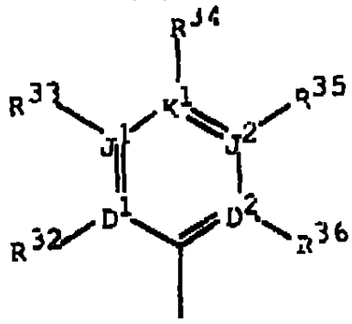
Opcionalmente Y^0 es Q^b-Q^{sssss} en donde Q^{sssss} es $(CH(R^{38}))_r$-W^6, r es un entero seleccionado de 1 a 3, W^6 se selecciona del grupo formado por 1,4-indenilo, 1,5-indenilo, 1,6-indenilo, 1,7-indenilo, 2,7-indenilo, 2,6-indenilo, 2,5-indenilo, 2,4-indenilo, 3,4-indenilo, 3,5-indenilo, 3,6-indenilo, 3,7-indenilo, 2,4-bencofuranilo, 2,6-bencofuranilo, 2,7-bencofuranilo, 3,4-bencofuranilo, 3,5-bencofuranilo, 3,6-bencofuranilo, 3,7-bencofuranilo, 2,4-bencotiofenilo, 2,5-bencotiofenilo, 2,6-bencotiofenilo, 2,7-bencotiofenilo, 3,4-bencotiofenilo, 3,5-bencotiofenilo, 3,6-bencotiofenilo, 3,7-bencotiofenilo, 2,7-imidazo(1,2-a)piridinilo, 3,4-imidazo(1,2-a)piridinilo, 3,5-imidazo(1,2-a)piridinilo, 3,6-imidazo(1,2-a)piridinilo, 2,4- indolilo, 2,5-indolilo, 2,6-indolilo, 2,7-indolilo, 3,4-indolilo, 3,5-indolilo, 3,6-indolilo, 3,7-indolilo, 1,4-isoindolilo, 1,5-isoindolilo, 1,6-isoindolilo, 2,4-isoindolilo, 2,5-isoindolilo, 2,6-isoindolilo, 2,7-isoindolilo, 1,3-isoindolilo, 3,4-isoindolilo, 3,5-indazolilo, 3,5-indazolilo, 3,6-indazolilo, 3,7-indazolilo, 2,4-bencoxazolilo, 2 6-bencoxazolilo, 2,7-bencoxazolilo, 3,4-bencoxazolilo, 3,4-benciloxazolilo, 3,5-benciloxazolilo, 3,6-benciloxazolilo, 3,7-benciloxazolilo, 1,4-naftilo, 1,5-naftilo, 1,6-naftilo, 1,7-naftilo, 1,8-naftilo, 2,4-naftilo, 2,5-naftilo, 2,6-naftilo, 2,7-naftilo, 2,8-naftilo, 2,4-quinolinilo,

2,5-quinolinilo, 2,6-quinolinilo, 2,7-quinolinilo, 2,8-quinolinilo, 3,4-quinolinilo, 3,5-quinolinilo, 3,6-quinolinilo, 3,7-quinolinilo, 3,8-quinolinilo, 4,5-quinolinilo, 4,6-quinolinilo, 4,7-quinolinilo, 4,8-quinolinilo, 1,4-isoquinolinilo, 1,5-isoquinolinilo, 1,6-isoquinolinilo, 1,7-isoquinolinilo, 1,8-isoquinolinilo, 3,4-isoquinolinilo, 3,5-isoquinolinilo, 3,6-isoquinolinilo, 3,7-isoquinolinilo, 3,8-isoquinolinilo, 4,6-isoquinolinilo, 4,7-isoquinolinilo, 4,8-isoquinolinilo, 3,4-cinolinilo, 3,5-cinolinilo, 3,6-cinolinilo, 3,7-cinolinilo, 3,8-cinolinilo, 4,5-cinolinilo, 4,6-cinolinilo, 4,7-cinolinilo, 4,8-cinolinilo, y cada uno de los miembros de carbono e hidruro del anillo W^5 distinto a los puntos de union, y que contenga nitrogeno, se sustituye en forma opcional por uno o mas del grupo formado por R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12}, con la condicion de que Q^b se enlace con la maxima posición numerada sustituyente de cada W^6 y que, a su vez, $(CH(R^{18}))_r$ se enlace con E^0

En otra incorporacion de compuestos de Formula I o una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos,

J se selecciona del grupo formado por S

B corresponde a la formula (V)



(V)

en donde D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de C, N, O, S y de un enlace covalente con la condición

de que no mas de un enlace covalente, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 sea O, no mas de uno D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 sean S, uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 sea un enlace covalente en donde dos de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 son S, y no mas de cuatro de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 sean N

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36} se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, dialquilsulfonio, trialquilfosfonio, dialquilsulfonioalquilo, carboxi, heteroalquiltio, heteroaralcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, ariloilalcoxi, heterocicliloxi, aralquilarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heterociclilo, perhaloaralquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfinilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroarilaminoalquilo, haloalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, heteroalcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalqueniloxialquilo, cicloalquilenedioxi, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxi, halocicloalqueniloxialquilo, hidroxi, amino, alcoxiamino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, arilsulfinilalquilo arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo,

heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfinilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilamidosulfonilo, dialquilamidosulfonilo, monoarilamidosulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidosulfonilo, monoalquilmonoarilamidosulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, heterociclitio, alcanoilo, alquenoilo, aroilo, heteroaroilo, heteroalcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, , haloalquilenodioxi, cicloalquilo, cicloalquilalcanoílo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenilalquilo inferior, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo, hidroxiaralquilo, hidroxialquilo, alquilenilamino, hidroxiheteroaralquilo, haloalcoxialquilo arilo, aralquilo, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, carboxialquilo, carboalcoxi, alcoxicarboxamido, alquilamidocarbonilamido, arilamidocarbonilamido, carboalcoxialquilo carboalcoxialquenilo, carboxi, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbohaloalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono y diaralcoxifosfonoalquilo

R^{16}, R^{19}, R^{32} R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} son independiente y opcionalmente Q^b con la condicion de que no mas de uno de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y de que Q^b sea Q^{bc}

B se selecciona opcionalmente del grupo formado por hidruro, trialquilsililo, C2-C8 alquilo, C3-C8 alquilenilo, C3-C8 alquenilo, C3-C8 alquinilo,C2-C8 haloalquilo y C3-C8 haloalquenilo, en el que cada miembro del grupo B se sustituye opcionalmente en cualquier carbono e incluyendo 6 atomos del punto de unión de B con A con uno o más del grupo formado por R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36}

B se selecciona opcionalmente del grupo que consta de C3-C12 cicloalquilo, C5-C10 cicloalquenilo y C4-C9 heterociclilo saturado, en donde cada carbono de anillo se sustituye, tambien opcionalmente, por R^{33}, un carbono de anillo distinto al carbono de anillo del punto de unión de B con A se sustituye opcionalmente por oxo, siempre y cuando tal sustitucion no implique mas de un solo carbono de anillo, el carbono de anillo junto con los atomos de nitrogeno adyacentes al atomo de carbono se sustituyen opcionalmente por R^9 o R^{13}, un carbono de anillo ó un atomo de nitrogeno adyacentes a la posicion R^9 a dos atomos del punto de union se sustituye opcionalmente por R^{10}, un carbono de anillo ó un atomo de nitrogeno adyacentes a la posicion R^{13} a dos atomos del punto de unión se sustituye en forma opcional por R^{12}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno y a cuatro atomos del punto de union y adyacentes a la posicion R^{10} se sustituyen opcionalmente por R^{11}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno y a cuatro atomos del punto de unión y adyacentes a la posición R^{12} se sustituyen opcionalmente por R^{33}, y un carbono de anillo o un atomo

de nitrogeno y a cuatro atomos del punto de union y adyacentes a las posiciones R^{11} y R^{13} se sustituyen opcionalmente por R^{34}

A se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, $(W^7)_{rr}$-$(CH(R^{15}))_{pa}$ y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^5)_{rr}$, en donde rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 6 y W^7 se selecciona del grupo formado por O, S, C(O), C(O)N(R^7), C(S)N(R^7), (R^7)NC(O), (R^7)NC(S) y N(R^7), con la condición de que no mas de un del grupo formado por rr y pa pueda ser 0 al mismo tiempo

R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por hidruro, hidroxi, alquilo y alcoxialquilo

R^{14}, R^{15}, R^{37} y R^{38} se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por hidruro, hidroxi, halo, alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi y haloalcoxialquilo

R^{14} y R^{38} pueden seleccionarse en forma independiente, del grupo formado por aroilo y heteroaroilo

ψ se selecciona del grupo formado por NR^5, C(O) y $S(O)_2$

R^5 se selecciona del grupo formado por hidruro, hidroxi, alquilo y alcoxi

R^{39} y R^{40} se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por hidruro, hidroxi, halo, hidroxialquilo, alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi y haloalcoxialquilo

R^1 se selecciona del grupo formado por hidruro, alquilo, alquenilo, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, amino, aminoalquilo,

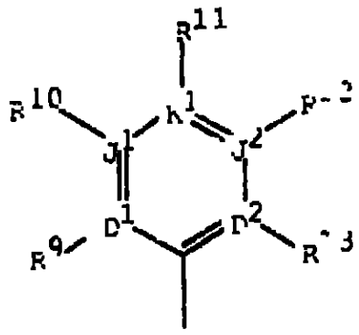
alquilamino, amidino guanidino, hidroxi, hidroxiamino, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxiamino, tiol, alquiltio y fosfono

R^2 es Z^0-Q

Z^0 se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple $(CR^{41}R^{42})_q$ en el que q es un entero seleccionado de 1 a 3, $(CH(R^{41}))_g$-W^0-$(CH(R^{42}))_p$ en donde g y p son enteros seleccionados en forma independiente de 0 a 3 y W^0 se selecciona del grupo formado por 0, S, C(O), S(O), $S(O)_2$, $N(R^{41})$ y $ON(R^{41})$, y $(CH(R^{41}))_e$-W^{22}-$(CH(R^{42}))_e$, en donde e y h son enteros seleccionados en forma independiente, de 0a 2 y W^{22} se selecciona del grupo formado por CR=CR, 1,2-ciclopropilo, 1,2-ciclobutilo,1,2-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 1,2-pirrolidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2 3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo y 3,4-tetrahidrofuranilo, con la condicion de que Z^0 se enlace directamente con el anillo de pirazinona

R^{41} y R^{42} se seleccionan separadamente del grupo formado por amidino, hidroxiamino, hidruro, hidroxi, amino y alquilo

Q se selecciona del grupo al que pertenece hidruro, con la condicion de que Z^0 sea distinto de un enlace covalente simple, la formula (II)



(II)

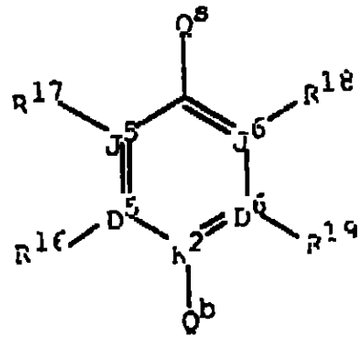
en la que D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por C, N, O, S y un enlace covalente con la condicion de que solo uno sea enlace covalente, no haya mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1 sea O, no haya mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1 sea S, uno de D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1 sea un enlace covalente cuando dos de D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1 sean S, y no mas de cuatro de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 sean N, siempre y cuando R^9, R^{10}, R^{11} R^{12} y R^{13} se seleccionen de manera independiente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, trivalente del nitrogeno y bivalente del azufre y del oxigeno

K es $(CR^{4a}R^{4b})_n$ cuando n es un entero seleccionado de 1 a 2

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por halo hidruro, hidroxialquilo, alquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo y haloalquilo

E^0 se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, C(O), C(S), C(O)N(R^7) (R^7)NC(O), $S(O)_2$, (R^7)NC(O), S(O)2, (R^7)N$S(O)_2$ y $S(O)_2N(R^7)$

Y^0 corresponde a formula (IV)



(IV)

En donde D^5 D^6 J^5, y J^6 se seleccionan separadamente del grupo que consta de C, N, O S y un enlace covalente simple con la condicion de que no mas de uno sea un enlace covalente, K^2 es C, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6, es O, no mas de D^5, D^6, J^5, y J^6, es S, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6, debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5, y J^6, son S, y no mas de cuatro de D^5, D^6, J^5 y J^6, son N cuando K^2 es carbono con la condicion de que R^{16} R^{17}, R^{18} y R^{19} se seleccione cada uno en forma independiente, para conservar el caracter tetravalente del carbono, el trivalente del nitrogeno, el bivalente del azufre y del oxigeno

Q^b se selecciona del grupo que consta de $NR^{20}R^{21}$, $^+NR^{20}$ $R^{21}R^{22}$, aminoalquilenilo y Q^b, en el que hidruro y R^{20}, R^{21}, y R^{22} se seleccionan separadamente del grupo formado por hidruro, alquilo, hidroxi, amino, aminoalquilenilo, dialquilamino, alquilamino, e hidroxialquilo, con la condicion de que no mas de uno de R^{20} y R^{21} sean hidroxi, amino, alquilamino o dialquilamino al mismo tiempo

Opcionalmente, Q^b se selecciona del grupo compuesto por

Y $ON(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$, siempre que no más de uno de R^{23}, R^{24}) y R^{26} sean hidroxi, alquilamino, amino, dialquilamino cuando dos del grupo que consta de R^{23}, R^{24}, y R^{26} se enlacen al mismo atomo

R^{23}, R^{24} R^{25} y R^{26} se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, alquilo, hidroxi, amino, alquilenilamino, dialquilamino, alquilamino e hidroxialquilo

Q^5 se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, $(CR^{17}R^{18})_b$-$(W^6)_{az}$ en el que az es un entero seleccionado de 0 a 1, b es un entero seleccionado de 1 a 5, y W se selecciona del grupo compuesto por O, C(O), S(O), $S(O)_2$ $S(O)_2$,$N(R^{11})$, $N(R^{14})S(O)_2$, y $N(R^{14})S(O)_2$, y $N(R^{14})$, $(CH(R^{14}))_c$-W^1-$(CH(R^{15}))_d$, donde c y d son enteros seleccionados en forma independiente, de 1 a 4 y W_d se selecciona del grupo que consta de O,

S C(O), C(S), C(O)O, C(S)O C(O)S, C(S)S, $C(O)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(O)$, C(S)$N(R^{14})$, $(R^{14})NC(S)$, $OC(O)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(O)O$ $SC(S)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(S)S$, $SC(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)S$ $OC(S)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(S)O$, $N(R^{15})C(O)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(O)N(R^{15})$ $N(R^{15})C(S)N(R^{14})$ $(R^{14})NC(S)N(R^{15})$, S(O), $S(O)_2$ $S(O)_2N(R^{14})$ $N(R^{14})S(O)_2$, $P(O)(R^8)$, $N(R^7)P(O)(R^8)$ $P(O)(R^8)N(R^7)$, $N(R^{14})$

$ON(R^{14})$, y $CH(R^{11}))_e$-W^{22}-$(CH(R^{15}))_h$ en el que e y h son enteros seleccionados separadamente de 0 a 2 y W^{22} se selecciona del grupo formado por $CR^{41}=CR^{42}$ $CR^{41}R^{42}=C$, vinilideno), etinilideno (C≡C, 1,2-

etinilo), 1,2-ciclopropilo, 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-cilcopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinlo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo, y 3,4-tetrahidrofuranilo, con la condicion de que R^{14} y R15 se seleccionan de uno diferente a halo y ciano cuando se enlazan directamente con N y que $(CR^{37}R^{38})_b$, $(CH(R^{14}))_c$, y $(CH(R^{14}))_c$ se enlazan con E^0

Opcionalmente, Y es Q^t-Q^{ss}, cuando Q^{ss} se selecciona del grupo formado por $(CR^{37}R^{38})_f$, donde f es un entero seleccionado de 1 a 4 $(CH(R^{14}))_c$-$W^1(CH(R^{15}))_d$, donde c y d son enteros seleccionados en forma independiente, de 1 a 2, y W se selecciona del grupo conformado por W, se selecciona del grupo formado por O, S, C(O), $C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)$, $N(R^{15})C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)N(R^{15})$, $N(R^{14})$, $ON(R^{14})$, y $(CH(R^{14}))_e$-W^2-$(CH(R^{15}))_h$, en donde e y h son enteros seleccionados separadamente de 0 a 2, y W^2 se selecciona del grupo formado por CR^{4a}=CR^{4b}, etinilideno (C≡C, 1,2-etinilo), y CR^{4a}=CR^{4b}, con la condicion de que R^{14} y R^{15} se seleccionan de uno diferente a halo, cuando se enlazan directamente con N y que $(CR^{37}R^{38})_f$, $(CH(R^{14}))_c$, y $(CH(R^{14}))_e$ se enlazan con E

Opcionalmente, Y es Q^b-Q^{sss}, en donde Q^{sss} es $(CH(R^{38})_r$-W^3, r es un entero seleccionado de 1 a 2, W^3 se selecciona del grupo formado por 1,1—ciclopropilo, 1,2-ciclopropilo, 1,1-ciclobutilo, 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,4-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,5-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 1,4-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,5-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1 2-piperidinilo, 1,3-piperidinilo, 1,4-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,5-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 3,5-piperidinilo, 3,6-piperidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2H-2,3-piranilo, 2H-2,4-pirrolidinilo, 2H-2,5-pirrolidinilo, 2H-2,3-piranilo, 2H-2,4-piranilo, 2H-2,5-piranilo, 4H-2,3-piranilo, 4H-2,4-piranilo, 4H-2,5-piranilo, 2H-pirano-2-uno-3,4-ilo, 2H-pirano-2-uno-4,5-ilo, 4H-pirano-4-uno-2,3-ilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,,5-tetrahidrofuranilo, 3,4-tetrahidrofuranilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidropiranilo, 2,6-tetrahidropiranilo, 3,4-tetrahidropiranilo, y 3,5-tetrahidropiranilo, y cada carbono e hidruro distinto a un miembro del anillo de W^3, diferente a los puntos de union se sustituye opcionalmente por uno o mas del grupo que consta de R^9, R^{10}, R^{11}, y R^{12}, con la condicion de que $(CH(R^{38}))_r$ se enlaza con E^0 y Q^b se enlaza con la minima posicion sustituyente numerada de cada W^3

Opcionalmente, Y^0 es Q^b-Q^{sssr}, donde Q^{sssr} es $(CH(R^{38}))_r$-W^4, r es un entero seleccionado de 1 a 2, W^4 se selecciona del grupo formado por 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,4-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,5-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 1,4-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,5-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperidinilo, 1,4-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,5-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 3,5-piperidinilo, 3,6-piperidinilo, 1,2-pirrolidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2H-2,3-piranilo, 2H-2,4-piranilo, 2H-2,5-piranilo, 4H-2,3-piranilo, 4H-2,4,piranilo, 4H-2,5-piranilo, 2H-pirano-2-uno-3,4-ilo, 2H-pirano-2-uno-4,5-ilo, 4H-pirano-4-uno-2,3-ilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo, 3,4-tetrahidrofuranilo, 2,3-tetrahidropiranilo, 2,4-tetrahidropiranilo, 2,5-tetrahidropiranilo, 2,6-tetrahidropiranilo, 2,6-tetrahidropiranilo, 3,4-tetrahidropiranilo, y 3,5-tetrahidropiranilo, y cada carbono e hidruro conteniendo un miembro de nitrogeno del anillo del W^4 diferente a los puntos de union, se sustituye opcionalmente por uno o mas del grupo que consta de R^9, R^{10}, R^{11}, y R^{12}, siempre y cuando $(CH(R^{38}))$ se enlace con E^0 y Q^b se enlace con la posicion sustituyente del numero más alto de cada W^4

Opcionalmente, Y^{0} es Q^{b}-Q^{ssss}, cuando Q^{ssss} es $(CH(R^{38}))_r$-W^5, r es un entero seleccionado de 1 a 2, W^5 se selecciona del grupo formado por 1,4-indenilo, 1,5-indenilo, 1,6-indenilo, 1,7-indenilo, 2,7-indenilo, 2,6-indenilo, 2,5-indenilo, 2,4-indenilo, 3,4-indenilo, 3,5-indenilo, 3,6-indenilo, 3,7-indenilo, 2,4-bencofuranilo, 2,5-bencoranilo, 2,6-bencofuranilo, 2,7-bencofuranilo, 3 4-bencofuranilo, 3,5-bencofuranilo, 3,6-bencofuranilo, 3,7-bencofuranilo, 2 4-bencotiofenilo, 2,5-bencotiofenilo, 2,6-bencotiofenilo, 2,7-bencotiofenilo 3,4-bencotiofenilo, 3,5-bencotiofenilo, 3,6-bencotiofenilo, 3,7-bencotiofenilo, 2,7-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,4-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,5-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,6-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,7-imidazol(1,2-a)piridinilo, 2,4-indolilo, 2,5-indolilo, 2,6-indolilo, 2,7-indolilo, 3,4-indolilo, 3,5-indolilo, 3,5-indolilo, 3,6-indolilo, 3,7-indolilo, 1,4-isoindolilo, 1,5-isoindolilo, 1,6-isoindolilo, 2,4-isoindolilo, 2,5-isoindolilo, 2,6-isoindolilo, 2,7-isoindolilo, 1,3-isoindolilo, 3,4-indazolilo, 3,5-indazolilo, 3,6-indazolilo, 3,7-indazolilo, 2,4-bencoxazolilo, 2,5-bencoxazolilo, 2,6-bencoxazolilo, 2,7-bencoxazolilo, 3,4-benciloxazolilo, 3,5-benciloxazolilo, 3,6-benciloxazolilo, 3,7-benciloxazolilo, 1,L-naftilo, 1,5-naftilo, 1,6-naftilo, 1,7-naftilo, 1,8-naftilo, 2,5-naftilo, 2,5-naftilo, 2,6-naftilo, 2,7-naftilo, 2,8-naftilo, 2,4-quilinilo, 2,5-quinolinilo, 2,6-quinolinilo, 2,7-quinolinilo, 2,8-quinolinilo, 3,4-quinolinilo, 3,5-quinolinilo, 3 5-quinolinilo, 3,7-quinolinilo, 3,8-quinolinilo, 4,5-quinolinilo, 4,6-quinolinilo, 4,7-quinolinilo, 4,8-quinolinilo, 1,4-isoquinolinilo, 1,5-isoquinolinilo, 1,6-isoquinolinilo, 1,7-isoquinolinilo, 1,8-

isoquinolinilo, 3,4-isoquinolinilo, 3,5-isoquinolinilo, 3,6-isoquinolinilo, 3,7-isoquinolinilo, 3,8-isoquinolinilo, 4,5-isoquinolinilo, 4,6-isoquinolinilo, 4,7-isoquinolinilo, 4,8-isoquinolinilo, 3,4-cinolinilo, 3,5-cinolinilo, 3,6-cinolinilo, 3,7-cinolinilo, 3,8-cinolinilo, 4,5-cinolinilo, 4-6cinolinilo, 4,7-cinolinilo, y 4,8-cinolinilo, y cada carbono e hidruro que contengan un miembro de nitrogeno del W^5 distinto a los puntos de union, se sustituye en forma opcional por uno o mas del grupo que consta de R^9, R^{10}, R^{11}, y R^{12}, siempre que Q^b se enlace a la posicion sustituyente minima de cada W^5, y que $(CH(R^{38}))_r$ se enlace con E^0

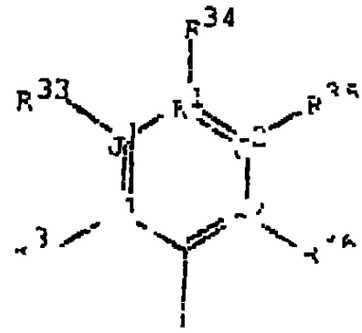
Opcionalmente, Y^0 es Q^b-Q^{ssssr}, cuando Q^{ssssr} es $(CH(R^{38}))_5$-W^6, r es un entero seleccionado de 1 a 2, W^6 se selecciona del grupo conformado por 1,4-indenilo, 1,5-indenilo, 1,6-indenilo, 1,7-indenilo, 2,7-indenilo, 2,6-indenilo, 2,5-indenilo, 2,4-indenilo, 3,4-indenilo, 3,5-indenilo, 3,6-indenilo, 3,7-indenilo, 2,4-bencofuranilo, 2,5-bencofuranilo, 2,6-bencofuranilo, 2,7-bencofuranilo, 2,7-bencofuranilo, 3,4-bencofuranilo, 3,5-bencofuranilo, 3,6-bencofuranilo, 3,7-bencofuranilo, 2,4-bencotiofenilo, 2,5-bencotiofenilo, 2,6-bencotiofenilo, 2,7-bencotiofenilo, 3,4-bencotiofenilo, 3,5-bencotiofenilo, 3,6-bencotiofenilo, 3,6-bencotiofenilo, 3,7-bencotiofenilo, 2,7-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,4-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,5-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,5-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,6-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,7-imidazol(1,2-a)piridinilo, 2,4-indolilo, 2,5-indolilo, 2,6-indolilo, 2,7-indolilo, 3,4-indolilo, 3,5-indolilo, 3,6-indolilo, 3,7-indolilo, 1,4-isoindolilo, 1,5-isoindolilo, 1,6-isoindolilo, 2,4-isoindolilo, 2,5-

isoindolilo 2 6-isoindolilo 2,7-isoindolilo, 1,3-isoindolilo, 3,4-indazolilo, 3,5-indazolilo 3 6-indazolilo, 3,7-indazolilo, 2,4-bencoxazolilo, 2,5-bencoxazolilo, 2 6-bencoxazolilo, 2,7-bencoxazolilo 3 4-benciloxazolilo, 3,5-benciloxazolilo 3 6-benciloxasolilo, 3,7-benciloxazolilo, 1,4-naftilo, 1,5-naftilo 1 6-naftilo 1 7-naftilo, 1,8-naftilo, 2,4-naftilo, 2,5-naftilo, 2,6-naftilo 2 7-naftilo 2 8-naftilo, 2,4-quinolinilo, 2,5-quinolinilo, 2,6-quinolinilo 2 7-quinolinilo 2,8-quinolinilo, 3,4-quinolinilo, 3,5-quinolinilo, 3,6-quinolinilo 3 7-quinolinilo, 3,8-quinolinilo, 4,5-quinolinilo, 4,6-quinolinilo 4 7-quinolinilo, 4,8-quinolinilo, 1,4-isoquinolirilo, 1,5-isoquinolinilo 1 6-isoquinolinilo, 1,7-isoquinolinilo, 1,8-isoquinolinilo, 3,4-isoquinolinilo, 3 5-isoquinolinilo, 3,6-isoquinolinilo, 3,7-isouqinolinilo, 3,8-isoquinolinilo 4 5-isoquinolinilo, 4,6-isoquinolinilo, 4,7-isoquinolinol, 4,8-isoquinolinilo 3 4-cinolinilo, 3,5-cinolinilo, 3,6-cinolinilo 3,7-cinolinilo, 3,8-cinolinilo, 4 5-cinolinilo, 4,6-cinolinilo, 4,7-cinolinilo, y 4-8-cinolinilo, y cada carbono e hidruro que contenga un miembro de nitrogeno del anillo W^6 distinto a los puntos de union se sustituye opcionalmente por uno o mas de los del grupo que consta de R^9, R^{10}, R^{11}, y R^{12}, con la condicion de que Q^b se enlaza con la posicion sustituyente mas alta de cada W^6, y que $(CH(R^{38}))_r$ se enlace con E^0

En una incorporacion preferida de los compuestos de la Formula I o farmaceuticamente aceptable de los mismos,

J es O

B es la formula (V)



(V)

En donde D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1 se seleccionan separadamente del grupo compuesto por C, N, O, S y un enlace covalente siempre que no mas de uno sea un enlace covalente, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1 sea O, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1 sea S, uno de D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1, debe ser un enlace covalente cuando dos de D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1, son S, y no mas de cuatro de D^1, D^2, J^1, J^2, y K^1, son N

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36} se seleccionan en forma independiente, del grupo compuesto por hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquilenodioxi, haloalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, hidroxi, amino, alcoxiamino, nitro, alquilamino inferior alquiltio, alquiltioalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilo, amidosulfonilo, amidosulfonilo dialquilo alcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxialquilo, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, y ciano

R^{16}, R^{19}, R^{32}, R^{33} R^{34}, R^{35}, y R^{36} son Q^b opcional e separadamente, con la condicion de que no mas de uno de R y R es Q al mismo tiempo que Q^h es Q^{h-1}

B se selecciona opcionalmente del grupo conformado por hidruro, trialquilsililo, C2-C8 alquilo, C3-C8 alquenilo, C3-C8 alquenilo, C3-C8 alquinilo, y C2-C8 haloalquilo, en donde cada miembro del grupo B puede sustituirse en cualquier carbono hasta e incluyendo 6 atomos desde el punto de union de B con A, por uno o mas del grupo en R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36}

Opcionalmente, B se selecciona del grupo que consta de C3-C12 cicloalquilo y C4-C9 heterociclilo saturado, donde cada carbono de anillo puede sustituirse en forma opcional por R^{33}, un carbono de anillo que no sea el carbono de anillo en el punto de union de B con A puede sustituirse en forma opcional por oxo a un mismo tiempo, un carbono de anillo junto con atomos de nitrogeno adyacentes al atomo de carbono en el punto de unión puede sustituirse en forma opcional por R^9 o R^{13}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^9 y dos atomos del punto de union pueden sustituirse por R^{10}, un carbono de anillo ó un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^{13} a dos atomos del punto de union pueden sustituirse por R^{12}, un carbono de anillo o un atomo de nitrógeno y a cuatro atomos del punto de union y adyacente a la posicion R^{10} puede sustituirse por R^{11}, un carbono de anillo o un átomo de nitrogeno y a cuatro atomos del punto de union y adyacente a la posicion R^{12} pueden sustituirse por R^{33} y un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno y a cuatro atomos

del punto de union y adyacente a las posiciones R^{11} y R^{33} pueden sustituirse por R^{34}

A se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, $(W^7)_{rr}$-/$CH(R^{15}))^{pa}$ y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$, donde rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 6, y W^7 se selecciona del grupo que consta de O, S, C(O), (R^7)NC(O), (R^7)NC(S), y $N(R^7)$, con la condicion de que no mas de uno del grupo formado por rr y pa es 0 a un mismo tiempo

R^7 se selecciona del grupo conformado por hidruro, hidroxi y alquilo

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en hidruro, hidroxi, halo, alquilo, y haloalquilo

ψ se selecciona del grupo formado por NH y NOH

R^1 se selecciona del grupo que consta de hidruro, alquilo, alquenilo, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, amino, aminoalquilo, alquilamino, amidino hidroxi, hidroxiamino, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxiamino, tiol, y alquiltio

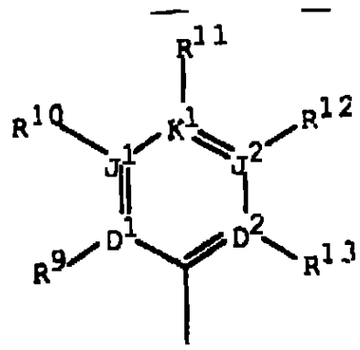
R^2 es Z^0-Q

Z^0 se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, $(C\ R^{41}R^{42})_q$, donde q es un entero seleccionado de 1 a 3, $(CH(R^{41}))_g$-W^0-$(CH(R^{42}))_p$, donde g y p son enteros seleccionados en forma independiente, de 0 y 3, y W^0 se selecciona del grupo que consiste en O, S, C(O), S(O), $N(R^{41})$, y $ON(R^{41})$, y $(CH(R^{41}))_e$-W^{22}-$(CH(R^{42}))_h$, en el que e y h son enteros seleccionados de manera independiente seleccionados de 0 a 1, y

W^{22} se selecciona del grupo formado por CR^{41}=C R^{42}, 1,2-ciclopropilo, 1,2-ciclobutilo, 1 2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2 3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3 5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperidinilo, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 1,2-pirrolidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo, y 3,4-tetrahidrofuranilo, con la condicion de que Z^0 se enlaza directamente con el anillo de pirazinona

R^{41} y R^{42} se seleccionan en forma independiente, del grupo conformado por amidino, hidroxiamino, hidruro, hidroxi, amino, y alquilo

Q se selecciona del grupo que consta de hidruro, con la condición de que Z^0 es diferente a un enlace covalente simple, y la fórmula (II)



(II)

Donde D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 se seleccionan en forma independiente, del grupo conformado por C N, O, S y un enlace covalente con la condicion de que no mas de uno es un enlace covalente, no más de uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1

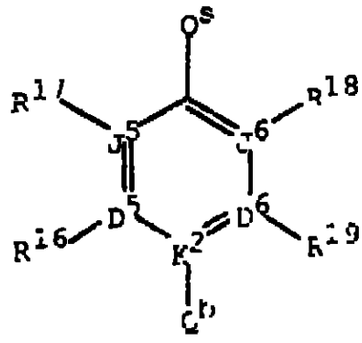
es O, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 es S, uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 son S, y no mas de cuatro de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 son N, con la condicion de que R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan separadamente cada uno para conservar la carbono, trivalente del nitrogeno, bivalente del azufre y del oxigeno

K es $(CR^{4a}R^{4b})_n$, en el que n es un entero seleccionado de 1 a 2

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan separadamente del grupo compuesto por halo, hidruro, hidroxialquilo, alquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, y haloalquilo

Y^0 es E^1, cuando K es $(CR^{4a}R^{4b})_n$, donde E^1 se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, C(O), C(S), $C(O)N(R^7)$,

Y^0 es la formula (IV)



(IV)

Donde D^5, D^6, J^5 y J^6 se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por C, N, O, S y un enlace covalente, siempre y cuando no mas de uno sea un enlace covalente, K sea C, no más de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 sean O, no mas de uno de D^5 D^6, J^5, y J^6 sean S, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 deben ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5, y J^6 sean S, y no más de

cuatro de D^5, D^6, J^5, y J^6 sean N, con la condicion de que R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} se seleccionen separadamente para conservar la carbono, trivalente del nitrogeno, bivalente del azufre y del oxigeno

R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} se seleccionan en forma independiente, del grupo conformado por hidruro, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, nitro, alcoxiamino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alquilenilamino, haloalcoxialquilo, carboalcoxi, y ciano

Q^b se selecciona del grupo formado por NR^{20} R^{21}, aminoalquileno, Q^{bx}, donde Q^{bx} es hidruro, $N(R^{26})C(R^{25})N(R^{23})(R^{24})$, y $C(N\ R^{25})N\ R^{23}\ R^{24}$, con la condicion de que no mas de uno de R^{20} y R^{21} sea hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino a un mismo tiempo, y que no mas de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino al mismo tiempo

R^{20}, R^{21}, R^{23} R^{24}, R^{25}, y R^{26} se seleccionan de forma independiente del grupo conformado por hidruro, alquilo, hidroxi, aminoalquilenilo, amino, dialquilamino, alquilamino, e hidroxialquilo

Q se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, $(CR^{17}R^{18})_b$, donde b es un entero seleccionado de 1 a 4, y $(CH(R^{14}))_cW^1$-$(CH(R^{15}))_d$, en el que c y d son enteros seleccionados de forma independiente de 1 a 3, y W^1 se selecciona del grupo que consta de $C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)$, S(O), $S(O)N(R^{14})$, $N(R^{14})S(O)_2$, y $N(R^{14})$, con la

condicion de que R^{14} se seleccione de uno diferente a halo cuando se enlaza directamente con N, y que $(R^{37}R^{38})_b$, y $(CH(R^{14}))_c$ se enlacen con E^0

R^{14} se selecciona del grupo formado por hidruro, halo, alquilo, y haloalquilo

R^{37} y R^{38} se seleccionan en forma independiente, del grupo que esta formado por hidruro, alquilo y haloalquilo

Opcionalmente, R^{38} se selecciona del grupo que consta de aroilo y heteroaroilo

Opcionalmente, Y^0 es Q^b-Q^{ss}, donde Q^{ss} es $(CH(R^{14}))_e$-W^2-$(CH(R^{14}))_h$, en la que e y h son enteros seleccionados separadamente de 1 a 2 y W^2 es CR^{4a}= CR^{4b} con la condicion de que $(CH(R^{14}))_t$ se enlace con E^0

Y^0 se selecciona en forma opcional del grupo conformado por Q^b-Q^{ssss} y Q^b-Q^{sssr} donde Q^{ssss} es $(CH(R^{38}))_f$-W^5 y Q^{sssr} es $(CH(R^{38}))_f$- W^6, f es un entero seleccionado de 1 a 2, y W^5 y W^6 se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por 1,4-indenilo, 1,5-indenilo, 1,6-indenilo, 1,7-indenilo, 2,7-indenilo, 2,6-indenilo, 2,5-indenilo, 2,4-indenilo, 3,4-indenilo, 3,5-indenilo, 3,6-indenilo, 3,7-indenilo, 2,4-bencofuranilo, 2,5-bencofuranilo, 2,6-bencofuranilo, 2,7-benxofuranilo 3,4-bensofuranilo, 3,5-bencofuranilo, 3,6-bencofuranilo, 3,7-bencofuranilo, 2,4-bencotiofenilo, 2,5-bencotiofenilo, 2,6-bencotiofenilo, 2,7-bencotiofenilo, 3,4-bencotiofenilo, 3,5-bencotiofenilo, 3,6-bencotiofenilo, 3,7-bencotiofenilo, 2,7-imidal(1,2-a)piridinilo, 3,4-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,5-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,6-imidazol(1,2-a)piridinilo, 3,7-imidazol(1,2-a)piridinilo, 2,4-indolilo,

2,5-indolilo, 2,6-indolilo, 2,7-indolilo, 3,4-indolilo, 3,5-indolilo, 3,6-indolilo, 3,7-indolilo, 1,4-isoindolilo, 1,5-isoindolilo, 1,6-isoindolilo, 2,4-isoindolilo, 2,5-isodindolilo, 2,6-isoindolilo, 2,7-isoindolilo, 1,3-isoindolilo, 3,4-indazolilo, 3 5-indazolilo, 3,6-indazolilo, 3,7-indazolilo, 2,4-bencoxazolilo, 3,5-bencoxazolilo, 2,6-bencoxazolilo, 2,7-bencoxazolilo, 3,4-benciloxazolilo, 3,5-benciloxazolilo, 3,6-benciloxazolilo, 3,7-benciloxazolilo, 1,4-naftilo, 1,5-naftilo, 1,6-naftilo, 1,7-naftilo, 1,8-naftilo, 2,4-naftilo, 2,5-naftilo, 2,6-naftilo, 2,7-naftilo, 2,8-naftilo, 2,4-quinolinilo, 2,5-quinolinilo, 2,6-quinolinilo, 2,7-quinolinilo, 2,8-quinolinilo, 3,4-quinolinilo, 3,5-quinolinilo, 3,6-quinolinilo, 3,7-quinolinilo, 3,8-quinolinilo,4,5-quinolinilo, 4,6-quinolinilo, 4,7-quinolinilo, 4,8-quinolinilo, 1,5-quinolinilo, 4,7-quinolinilo, 4,8-quinolinilo, 1,4-isoquinolinilo, 1,5-isoquinolinilo, 1,6-isoquinolinilo, 1,7-isoquinolinilo, 1,8-isoquinolinilo, 3,4-isoquinolinilo, 3,5-isoquinolinilo, 3,6-isoquinolinilo, 3,7-isoquinolinilo, 3,8-isoquinolinilo, 4,5-isoquinolinilo, 4,6-isoquinolinilo, 4,7-isoquinolinilo, 4,8-isoquinolinilo, 3,4-cinolinilo, 3,5-cinolinilo, 3,6-cinolinilo, 3,7-cinolinilo, 3,8-cinolinilo, 4,5-cinolinilo, 4,6-cinolinilo, 4,7-cinolinilo, y 4,8-cinolinilo, y cada carbono e hidruro contienen un miembro de nitrogeno del anillo de W^5 y del anillo de W^6, diferente a los puntos de union W^5 y W^6, se sustituya opcionalmente por uno o mas del grupo conformado por R^9, R^{10}, R^{11}, y R^{12}, con la condicion de que Q^b se enlace al minimo miembro sustituyente de cada W^5, Q^b se enlace al numero mas alto de la posición sustituyente de cada W^6, y ($CH(R^{38})$ se enlace con E^0

En una incorporacion mas conveniente de los compuestos de la Formula I o una sal de los mismos, farmaceuticamente aceptable,

J es O

B se selecciona del grupo que consta de arilo y heteroarilo, en el que un carbono adyacente al mismo en el punto de union, se sustituye opcionalmente por R^{32}, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} a dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{33} un carbono adyacente a R^{36} a dos atomos de carbono en el punto de encuentro se sustituye opcionalmente por R^{35}, y cualquier carbono adyacente a R^{33} y R^{35} se sustituye en forma opcional por R^{34}

R^{32}, R^{33}, R^{34} R^{35}, y R^{36} se seleccionan separadamente del grupo formado por hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquilenodioxi, haloalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alcanoilo, haloalcanoilo, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilsulfonamido, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, dialquilo, amidosulfonilo, alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alquilenilamino, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, ciano, y Q^b

B se selecciona opcionalmente del grupo conformado por hidruro, trialquilsililo, C2-C8 alquilo, C3-C8 alquilenilo, C3-C8 alquenilo, C3-C8 alquinilo, y C2-C8 haloalquilo, en el que cada miembro del grupo B se

sustituye en forma opcional en cualquier carbono hasta e incluyendo 6 atomos desde el punto de union de B con A, por uno o mas del grupo consistiendo de R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}

Opcionalmente, B se selecciona del grupo conformado por C3-C12 cicloalquilo y C4-C9 heterociclilo saturado, en el que cada carbono de anillo se sustituye en forma opcional por R^{33}, un carbono de anillo diferente al del anillo en el punto de union de B con A se sustituye opcionalmente por oxo, siempre y cuando no mas de un carbono de anillo se sustituya por oxo al mismo tiempo El carbono de anillo junto con los átomos de nitrogeno adyacentes al atomo de carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por $R^{9a}R^{13}$, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^9 a dos átomos desde el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{13}, a dos átomos desde el punto de unión se sustituve opcionalmente por R^{12}, un carbono de anillo o un átomo de nitrogeno y a tres atomos del punto de union y adyacentes a la posicion R^{10}, se sustituyen en forma opcional por R^{11}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno y a cuatro atomos del punto de unión y adyacentes a la posicion R^{12}, se sustituyen opcionalmente por R^{33}, y un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno y a cuatro atomos del punto de union y adyacentes a las posiciones R^{11} y R^{33} se sustituyen en forma opcional por R^{34}

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro, acetamido, haloacetamido, alcoxiamino, alcanoilo, haloalcanoilo, amidino, guanidino, alquilenodioxi, haloalquiltio,

alcoxi, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, dialquilo amidosulfonil, alquilo, halo haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboalcoxi, carboxialquilo, carboxi, carboxamido, y ciano

A se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$ en el que rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 3, y W se selecciona del grupo que consta de O, S, C(O), (R^7)NC(O), (R^7)NC(S), y N(R^7)

R^7 se selecciona del grupo que consta de hidruro, hidroxi y alquilo

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidruro, hidroxi, halo, alquilo, y haloalquilo

ψ es NH

R^7 se selecciona del grupo formado por hidruro, alquilo, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, amidino, hidroxi, hidroxiamino, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxiamino, tiol, y alquiltio

R^2 es Z^0-Q

Z^0 se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple y $(CR^{41}R^{42})_q$, en el que q es un entero seleccionado de 1 a 2, $(CH(R^{41}))_g$-W^0-$(CH(R^{42}))_p$, donde g y p son enteros seleccionados en forma independiente, de 0 a 3, y W^0 se selecciona del grupo que esta formado por O, S, y (N(R^{41}), y $(CH(R^{41}))_e$-W^{22}-$(CH(R^{42}))_h$, en el que e y h son enteros seleccionados en forma independiente de 0 a 1, y W^{22} se selecciona del grupo que consta de

C R^{41}=C R^{42}, 1 2-ciclopropilo, 1,2-ciclobutilo, 1,2-ciclohexilo, 1,3-ciclohexilo, 1,2-ciclopentilo, 1,3-ciclopentilo, 2,3-morfolinilo, 2,4-morfolinilo, 2,6-morfolinilo, 3,4-morfolinilo, 3,5-morfolinilo, 1,2-piperazinilo, 1,3-piperazinilo, 2,3-piperazinilo, 2,6-piperazinilo, 1,2-piperidinilo, 1,3-piperidino, 2,3-piperidinilo, 2,4-piperidinilo, 2,6-piperidinilo, 3,4-piperidinilo, 1,2-pirrolidinilo, 1,3-pirrolidinilo, 2,3-pirrolidinilo, 2,4-pirrolidinilo, 2,5-pirrolidinilo, 3,4-pirrolidinilo, 2,3-tetrahidrofuranilo, 2,4-tetrahidrofuranilo, 2,5-tetrahidrofuranilo, y 3,4-tetrahidrofuranilo, con la condicion de que Z^0 se enlace directamente al anillo de pirazinona

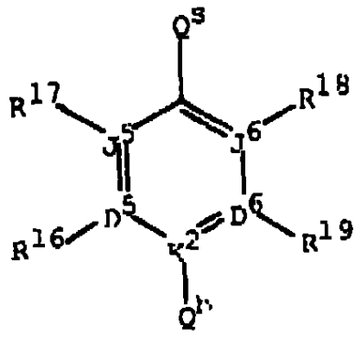
R^{41} y R^{42} se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro hidroxi y amino

Q se selecciona del grupo que costa de hidruro, con la condición de que Z^0 sea diferente a un enlace covalente simple, arilo y heteroarilo, en el que un carbono adyacente al carbono del punto de union se sustituye en forma opcional por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 a dos atomos de carbono en el punto de unión se sustituye de manera opcional por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos atomos de carbono en el punto de union se sustituyen opcionalmente por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a R^{10} y R^{12} se sustituve opcionalmente por R^{11}

K es CHR^{11} en el que R^{11} se selecciona del grupo conformado por hidruro, hidroxialquilo, alquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, y haloalquilo

F^0 se selecciona del grupo consistente en un enlace covalente simple, C(O)N(H), (H)NC(O), $(R^7)NS(O)_2$, y $S(O)_2N(R^7)$

Y^0 es la formula (IV)



(IV)

En la que D^5, D^6, J^5, y J^6 se seleccionan en forma independiente, del grupo constituido por C N, O, S y un enlace covalente con la condición de que no mas de uno es un enlace covalente, K^2 es C, no más de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es O no mas de uno de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es S, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5, y J^6 son S, y no mas de cuatro de D^5, D^6, J^5 y J^6 son N, con la condicion de que R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} se seleccionan cada uno en forma independiente, para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la trivalente del nitrogeno, la bivalente del azufre y del oxigeno

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} se seleccionan en forma independiente, del grupo que consiste de hidruro, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi amino alcoxiamino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfinilo,

alcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, y ciano

R^{16} y R^{19} opcionalmente son Q^b con la condicion de que no mas de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b a un mismo tiempo y que Q^b es Q^{bc}

Q^b se selecciona del grupo que consta de $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc}, en el que Q^{bc} es hidruro, $N(R^{26})C(N)N(R^{25})(R^{23})$, y $C(N\ R^{25})NR^{23}R^{24}$, siempre y cuando no mas de uno de R^{20} y R^{21} sean hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino a un mismo tiempo y no mas de R^{23} y R^{24} sea hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino al mismo tiempo

R^{20}, R^{21}, R^{23} R^{24} R^{25}, y R^{26}, se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por hidruro, alquilo, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino

Q se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple $(C\ R^{37}, R^{38})b$, donde b es un entero seleccionado de 1 a 4, y $(CH(R^{14}))_c$-W^{15}-$(CH(R^{15}))_d$, en el que c y d son enteros seleccionados de forma independiente de 1 a 3, y W se selecciona del grupo conformado por $C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)$, $S(O)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^{14})$, $N(R^{14})S(O)_2$, y $N(R^{14})$, con la condicion de que R^{14} se selecciona de uno diferente a halo cuando se enlaza directamente con N y que $(C\ R^{37}R^{38}))_b$, y $CH(R^{14}))_c$ se enlazan con E^0

R^{14} se selecciona del grupo que consta de hidruro, halo, alquilo, y haloalquilo

R^{37} y R^{38} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidruro, alquilo, y haloalquilo

Opcionalmente, R^{38} se selecciona del grupo que consta de aroílo y heteroaroilo

Y^0 es opcionalmente Q^b-Q^{ss}, donde Q^{ss} es $(CH(R^{14}))_e$-W^2-$(CH\ R^{15}))_h$, en donde e y h son enteros seleccionados separadamente de 1 a 2, y W^2 es CR^{4a}=CH, con la condicion de que $(CH(R^{14}))_e$ se enlaza a E^0

En una incorporacion todavia mas conveniente de los compuestos de la Formula I o una sal farmaceuticamente aceptable de los mismo

J es O

B se selecciona del grupo conformado por arilo y heteroarilo, en el que un carbono adyacente al carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{32}, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de union se sustituye de forma opcional por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} y dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^{31}, un carbono adyacente a R^{36} y dos atomos de carbono en el punto de union se sustituyen opcionalmente por R^{35}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{35} y R^{35}, se sustituye en forma opcional por R^{34}

R^{32}, R^{31}, R^{34} R^{35} y R^{36} se seleccionan en forma independiente, del grupo compuesto por hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alquilamino inferior, alquiltio, amidosulfonilo, monoalquilo, amidosulfonilo, dialquilo,

amidosulfonilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, ciano, y Q^b

A se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$, donde rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 3, y W^7 se selecciona del grupo formado por $(R^7)NC(O)$ y $N(R^7)$

R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidruro, hidroxi y alquilo

R^{15} se selecciona del grupo formado por hidruro, halo, alquilo, y haloalquilo

ψ es NH

R^1, se selecciona del grupo del grupo formado por hidruro, alquilo, ciano, haloalquilo, y halo

R^2 es Z^0-Q

Z^0 se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple y CH_2

Q se selecciona del grupo formado por arilo y heteroarilo, en el que un carbono adyacente al carbono en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 a dos átomos de carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13}, a dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{12}, y todo carbono adyacente tanto para R^{10} y R^{12} se sustituye en forma opcional por R^{11}

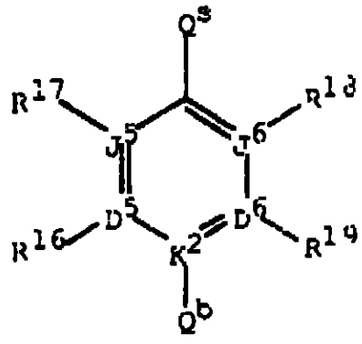
R^9, R^{11}, y R^{13}, se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, hidroxi, amino, amidino, guanidino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfonamido, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, carboxi, carboxamido, y ciano

R^{10} y R^{12} se seleccionan en forma independiente, del grupo que esta formado por hidruro acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alquilamino inferior, alquilsulfonamido, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, dialquilo amidosulfonilo hidroalquilo, aminoalquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxialquilo, amidocarbonilo, halo, haloalquilo, y ciano

K es CH_2

F^0 es C(O)N(H)

Y^0 es la formula (IV)



(IV)

En el que D^5, D^6 J^5 y J^6 opcionalmente es O, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es S de forma opcional, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5, y J^6 y no mas de cuatro de D^5, D^6, J^5, y J^6 son N

D^5, D^6, J^5 y J^6, se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por hidruro, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, y ciano

R^{16} y R^{19}, son opcionalmente Q^b, con la condicion de que no mas de uno de R^{16} y R^{19} sea Q a un mismo tiempo y que Q^b es Q^{bc}

Q^b, se selecciona del grupo formado por $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc} en el que Q^{bc} es hidruro, y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, con la condicion de que no más de uno de R^{20} y R^{21} es hidroxi al mismo tiempo y que no mas de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxi al mismo tiempo

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, y R^{25}, se seleccionan en forma independiente del grupo formado por hidruro, alquilo, e hidroxi

Q^s se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple CH_2 y CH_2CH_2

En una incorporación aun mejor, los compuestos de la Formula I o una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos

J es O

B se selecciona opcionalmente del grupo formado por C2-C8 alquilo, C3-C8 alquenilo, C3-C8 alquinilo, y C2-C8 haloalquilo, en el que cada miembro del grupo B se sustituye en forma opcional en cualquier carbono hasta e incluyendo 6 atomos desde el punto de union de B con A, por uno o mas del grupo conformado por R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{32}, y R^{36}

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{12}, y R^{36} se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alquilamino inferior, alquiltio, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, dialquilo, amidosulfonilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, ciano y Q^b

A se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple y $(CH(R^{32}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$, en el que rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 3, y W^7 se selecciona del grupo conformado por $(R^7)NC(O)$ y $N(R^7)$

R^7 se selecciona del grupo formado por hidruro, hidroxi y alquilo

R^{15} se selecciona del grupo formado por hidruro, halo, alquilo y haloalquilo

ψ es NH

R^1 se selecciona del grupo que consta de hidruro, alquilo, ciano, haloalquilo, y halo

R^2 es Z^0-Q

Z^0 se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente simple y CH_2

Q se selecciona del grupo formado por arilo y heteroarilo, en el que un carbono adyacente al carbono en el punto de unión opcionalmente se sustituye por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos

atomos de carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{11}, a dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a ambos R^{10} y R^{12} opcionalmente se sustituyen por R^{11}

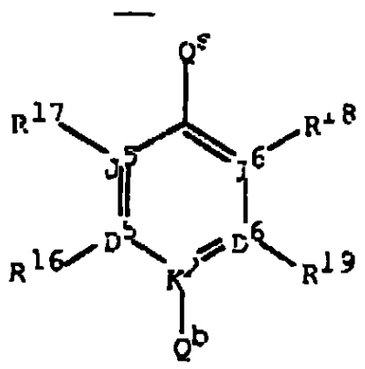
R^9, R^{11}, y R^{13}, se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro, hidroxi, amino, amidino, guanidino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfonamido, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilo, amidosulfonilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboxi carboxamido, y ciano

R^{10} y R^{12} se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, hidroxi, amino alcoxiamino, alquilamino inferior, alquilsulfonamido, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, dialquilo amidosulfonilo, hidroxialquilo, alquilenilamino, carboalcoxi, carboxi, carboxialquilo, amidocarbonilo, halo, haloalquilo, y ciano

K es CH_2

E^0 es C(O)N(H)

Y^0 es la formula (IV)



(IV)

En el que D^5, D^6, J^5, y J^6 se seleccionan separadamente del grupo formado por C, N, O, S y un enlace covalente con la condición de que no más de uno es un enlace covalente, K es C, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es O, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es S, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5, y J^6 son S, y no mas de cuatro de D^5, D^6, J^5, y J^6, siempre y cuando R^{16} y R^{17}, R^{18} y R^{19}, se seleccionen en forma independiente,, para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la trivalente del nitrogeno, la bivalente del azufre y el oxigeno

R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alquilenilamino y ciano

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la condicion de que no más de uno de R^{16} y R^{19} sean Q^b, al mismo tiempo que Q^b es Q^{bc}

Q^b se selecciona del grupo que consta de $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc} en el que Q es hidruro, $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, y $N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$, con la condición de que no mas de uno de R^{20} y R^{21} sea hidroxi a un mismo tiempo y que no mas de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxi al mismo tiempo

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, alquilo e hidroxi

Q^s se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, CH_2, y CH_2CH_2

En una incorporacion de compuestos de la Formula I o una sal de los mismos farmaceuticamente aceptable de mayor preferencia aun

J es O

B se selecciona opcionalmente del grupo que consta de C3-C7 cicloalquilo y C4-C6 heterociclilo saturado, en el que cada carbono de anillo se sustituye opcionalmente por R^{33}, un carbono de anillo diferente al carbono de anillo en el punto de union de B y A, se sustituye opcionalmente por oxo, siempre y cuando no mas de un carbono de anillo se sustituya por oxo al mismo tiempo, el carbono de anillo junto con los átomos de nitrogeno adyacentes al atomo de carbono en el punto de union opcionalmente se sustituyen por R^9 o R^{13}, un carbono de anillo ó un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^9 a dos atomos del punto de unión se sustituye en forma opcional por R^{10}, un carbono de anillo o un átomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^{13} a dos átomos del punto de union se sustituye opcionalmente por R^{12}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno y a cuatro atomos del punto de unión y adyacente a la posicion R^{10} se sustituye opcionalmente por R^{11}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno del punto de union y adyacente a la posicion R^{12} se sustituye por R^{33}, y un carbono de anillo o un atomo de nitrógeno, cuatro átomos del punto de union y adyacente a las posiciones R^{11} y R^{33}, son opcionalmente sustituidos por R^{34}

R^9, R^{11}, y R^{13}, se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por hidruro, hidroxi, amino, amidino, guanidino, alquilamino

inferior, alquilsulfonamido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboxi, carboxamido, y ciano

R^{10} y R^{12} se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alquilamino inferior, alquilamino, alquilsulfonamido, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, dialquilo amidosulfonilo, hidroxialquilo, alquilenilamino, carboalcoxi, carboxi, carboxialquilo, amidocarbonilo, halo, haloalquilo, y ciano

R^{33} y R^{34} se seleccionan en forma independiente, del grupo conformado por hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alquilamino inferior, alquiltio, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, dialquilo amidosulfonilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, ciano, y Q^h

A se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$, en el que rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 3, y W se selecciona del grupo formado por $(R^7)NC(O)$ y $N(R^7)$

R^7 se selecciona del grupo compuesto por hidruro, hidroxi y alquilo

R^{15} se selecciona del grupo que consta de hidruro, halo, alquilo, y haloalquilo

ψ es NH

R^1 se selecciona del grupo formado por hidruro, alquilo, ciano, haloalquilo, y halo

R^2 es Z^0-Q

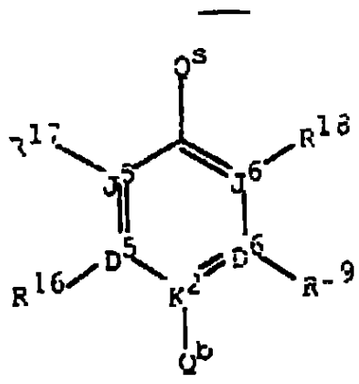
Z^0 se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple y CH_2

Q se selecciona del grupo conformado por arilo y heteroarilo, en el que un carbono adyacente al carbono en el punto de union se sustituye por R^9 en forma opcional, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 a dos atomos de carbono en el punto de unión se sustituye en forma opcional por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} a dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a R^{10} y R^{12} se sustituyen opcionalmente por R^{11}

K^0 es CH_2

L^0 es (C(O)N(H)

Y^0 es la formula (IV)



(IV)

En la que D^5, D^6, J^5, y J^6 se seleccionan separadamente del grupo formado por C, N, O, S y un enlace covalente simple con la condición de que no mas de uno es un enlace covalente, K^2 es C, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es O no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es S, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5, y J^6 son S, y no mas de cuatro de D^5, D^6, J^5, y J^6 son N, con la condición de que R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19}, se seleccionan cada uno en forma independiente, para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la trivalente del nitrogeno, la bivalente del azufre y del oxigeno

R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19}, se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcanoilo haloalcanoilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alquilenilamino, y ciano

Opcionalmente, R^{16} y R^{19} son Q^b, con la condición de que no mas de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b a un mismo tiempo, y que Q^b es Q^{bc}

Q^b se selecciona del grupo formado por $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc}, en el que Q^{bc} es hidruro, y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, con la condicion de que no mas de uno de R^{20} y R^{21} es hidroxi a un mismo tiempo y que no mas de uno de R^{23} y R^{24} es al mismo tiempo hidroxi

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, y R^{25} se seleccionan separadamente del grupo compuesto por hidruro, alquilo, e hidroxi

Q^b se selecciona del grupo compuesto por un enlace covalente simple CH_2, y CH_2CH_2

En una incorporacion de mayor preferencia de la formula I o una sal de la misma, farmaceuticamente aceptable

J es O

B se selecciona del grupo compuesto por arilo y heteroarilo, en el que un carbono adyacente al que se encuentra en el punto de union, se sustituye en forma opcional por R^{32}, el otro carbono adyacente al que esta en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} y dos atomos de carbono del carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{33}, un carbono adyacente a R^{36}y dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye de forma opcional por R^{35}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{33} como a R^{35} se sustituye opcionalmente por R^{34}

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36} se seleccionan separadamente del grupo formado por hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alcoxi, hidroxi, amino alcoxiamino, alquilamino inferior, alquiltio, amidosulfonilo, monoalquilo, amidosulfonilo, dialquilo amidosulfonilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, ciano, y Q^b

A se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^{7})_{rr}$ en donde rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 3, y W^7 es $N(R^7)$

R^7 se selecciona del grupo formado por hidruro y alquilo

R^{15} se selecciona del grupo que consta de hidruro, halo, alquilo, y haloalquilo

ψ es NH

R^1 se selecciona del grupo que conforman hidruro, ciano, haloalquilo, y halo

R^2 es Z^0-Q

Z^0 es un enlace covalente simple

Q se selecciona del grupo formado por arilo y heteroarilo, donde un carbono adyacente al carbono que se encuentra en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^9, el otro carbono contiguo al carbono del punto de union se sustituye opcionalmente por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos atomos de carbono en el punto de unión se sustituye en forma opcional por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^{12}, y cualquier carbono adjunto tanto a R^{10} como a R^{12} se sustituye opcionalmente por R^{11}

R^{13} , R^{11}, y R^{13} se seleccionan de manera independiente del grupo formado por hidruro, hidroxi, amino, amidino, guanidino, alquilamino inferior, alquiltio, alcoxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amidosulfonilo,

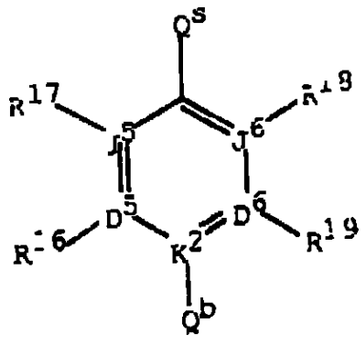
monoalquilo, amidosulfonilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carbo, carboxamido, y ciano

R^{10} y R^{12} se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, acetamido haloacetamido, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, alcoxiamino, aminoalquilo, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquilsulfonamido, amidosulfonilo, monoalquilo, amidosulfonilo, dialquilo, amidosulfonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, halo, haloalquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxialquilo, carboxiamido, y ciano

K es CH_2

E^0 es C(O)N(H)

Y^0 es la formula (IV)



(IV)

En la que D^5, D^6, J^5 y J^6 se seleccionan separadamente del grupo que consta de C N O, S y un enlace covalente con la condicion de que no mas de uno es un enlace covalente, 2 es C, no más de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es O, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es S, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5, y J^6 son O y S, y no mas de cuatro de D^5, D^6, J^5, y J^6 son N

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19}, se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hydroxialquilo, aminoalquilo y ciano

Opcionalmente, R^{16}, y R^{19}, son Q^b con la condicion de que no mas de uno de R^{16} y R^{19}, es Q^b a un mismo tiempo, y que Q^b es Q^{bc}

Q se selecciona del grupo formado por $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc} cuando Q^{bc} es hidruro, y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$

R^{20}, R^{21}, R^{23} R^{24} R^{25}, se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro y alquilo

Q^s es CH_2

En otra incorporacion de gran preferencia los compuestos de la formula I o de una sal de los mismos, farmaceuticamente aceptable,

J es O

B se selecciona en forma opcional del grupo formado por hidruro, C2-C8 alquilo, C3-C8 alquenilo, kC3-C8 alquinilo, y C2-C8 haloalquilo, donde cada miembro del grupo B se sustituye opcionalmente en cualquier carbono, hasta e incluyendo 6 atomos del punto de union de B con A, por uno o mas del grupo consistiendo en R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36} se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alquilamino inferior, alquiltio,

amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, amidosulfonilo dialquilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, ciano, y Q^h

A se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$, en el que rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 3, y W^7 es (NR^7)

R^7 se selecciona del grupo que consta de hidruro y alquilo

R^{15} se selecciona del grupo formado por hidruro, halo, alquilo y haloalquilo

ψ es NH

R^1 se selecciona del grupo conformado por hidruro, ciano, haloalquilo, y halo

R^2 es Z^0-Q

Z^0 es un enlace covalente simple

Q se selecciona del grupo que consta de arilo y heteroarilo, en el que un carbono adyacente al que se encuentra en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^9, el otro carbono adyacente al carbono del punto de union se sustituye opcionalmente por R^{13} y dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos atomos de carbono en el punto de union opcionalmente se sustituyen por R^{13} y cualquier carbono adyacente tanto a R^{10} y R^{12} se sustituye en forma opcional por R^{13}

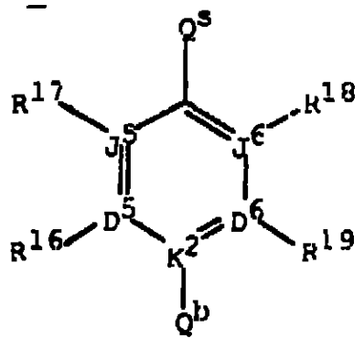
R^9, R^{11}, y R^{13}, se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, hidroxi amino amidino, guanidino, alquilamino inferior, alquiltio, alcoxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboxi carboxamido, y ciano

R^{10} y R^{12} se seleccionan en forma independiente, del grupo formado por hidruro, acetamido haloacetamido, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, alcoxiamino, aminoalquilo, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquilsulfonamido amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, dialquilo amidosulfonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, halo, haloalquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxialquilo, carboxiamido, y ciano

K es CH_2

F^0 es C(O)N(H)

Y^0 es la formula (IV)



(IV)

En la que D^5, D^6, J^5, y J^6 se seleccionan separadamente del grupo conformado por C N, O, S y un enlace covalente, con la condicion de que no mas de uno es un enlace covalente, 2 es C, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es O, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es S, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 debe

ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5, y J^6 son O y S, y no mas de cuatro de D^5, D^6, J^5, y J^6 son N, con la condicion de que R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19}, se selecciona cada uno en forma independiente, para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la trivalente del nitrogeno, la bivalente del azufre y del oxigeno

R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19}, se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, y ciano

Opcionalmente, R^{16} y R^{19} son Q^b, con la condicion de que no mas de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b al mismo tiempo, y que Q^b es Q^{be}

Q^b se selecciona del grupo conformado por NR^{20}, R^{21}, Q^{be}, en donde Q es hidruro, $N(R^{20})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$, y $C(NR25,)NR^{23}R^{24}$

R^{20}, R^{21}, R^{23} R^{24}, R^{25}, R^{26} se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro y alquilo

Q^s es CH_2

En una incorporacion aun mejor, los compuestos de la formula I o una sal de los mismos farmaceuticamente aceptable,

J es O

B se selecciona opcionalmente del grupo que consta de C3-C7 cicloalquilo y C4-C6 heterociclilo saturado, en el que cada carbono del anillo se sustituye opcionalmente por R^{33}, un carbono de anillo diferente al

carbono de anillo en el punto de union de B y A, se sustituye opcionalmente por oxo, siempre y cuando no mas de un carbono de anillo se sustituya por oxo al mismo tiempo, el carbono de anillo y los atomos de nitrogeno adyacentes al atomo de carbono en el punto de union opcionalmente se sustituyen por R^9 o R^{13}, un carbono de anillo ó un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^9 a dos atomos del punto de unión se sustituyen en forma opcional por R^{10}, un carbono de anillo ó un átomo de nitrógeno adyacente a la posicion R^{13} a dos atomos del punto de union se sustituyen opcionalmente por R^{12} un carbono de anillo o un átomo de nitrogeno y a tres atomos del punto de union y adyacente a la posicion R^{10} se sustituye opcionalmente por R^{11}, un carbono de anillo o un atomo de nitrógeno del punto de union y adyacente a la posicion R^{12} se sustituye por R^{33}, y un carbono de anillo o un atomo de nitrógeno, cuatro átomos del punto de union y adyacente a las posiciones R^{11} y R^{33}, son opcionalmente sustituidos por R^{34}

R^9, R^{11}, y R^{13}, se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, hidroxi, amino, amidino, guanidino, alquilamino inferior, alquiltio, alcoxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboxi, carboxamido, y ciano

R^{10} y R^{12} se seleccionan en forma independiente, del grupo conformado por hidruro, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, alcoxiamino, aminoalquilo, hidroxi, amino, alquilamino

inferior, alquilsulfonamido, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, dialquilo amidosulfonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, halo, haloalquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxialquilo, carboxiamido, y ciano

R^{33}, y R^{34} se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro, amidino, guanidino, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alquilamino inferior, alquiltio, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, dialquilo amidosulfonilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, y ciano

Opcionalmente, R^{33} es Q^b

A se selecciona del grupo conformado por un enlace covalente simple y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$, en el que rr es un entero seleccionado de 0 a 1, pa es un entero seleccionado de 0 a 3, y W^7 es $N(R^7)$

R^7 se selecciona del grupo formado por hidruro, hidroxi, y alquilo

R^{15} se selecciona del grupo que consta de hidruro, alquilo, y haloalquilo

ψ es NH

R^1 se selecciona del grupo formado por hidruro, ciano, haloalquilo, y halo

R^2 es Z^0-Q

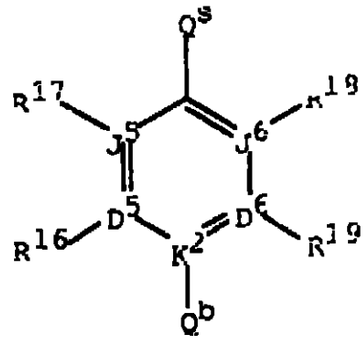
Q se selecciona del grupo formado por arilo y heteroarilo, donde un carbono adyacente al carbono que se encuentra en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^9, el otro carbono contiguo al carbono del punto de union se sustituye opcionalmente por R^{13}, un carbono

adyacente a R^9 y dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos de carbono en el punto de unión se sustituye en forma opcional por R^{12}, y cualquier carbono adjunto tanto a R^{10} como a R^{12} se sustituye opcionalmente por R^{11}

K es CH_2

E^0 es C(O)N(H)

Y^0 es la formula (IV)



(IV)

En la que D^5 D^6, J^5 y J^6 se seleccionan separadamente del grupo que consta de C, N, O, S y un enlace covalente con la condicion de que no mas de uno es un enlace covalente, 2 es C, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es O, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es S, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5, y J^6 son O y S, y no mas de cuatro de D^5 D^6 J^5 y J^6 son N, , con la condicion de que R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} se seleccionan cada uno en forma independiente, para conservar la naturaleza tetravalente del carbono, la trivalente del nitrogeno, la bivalente del azufre y del oxigeno

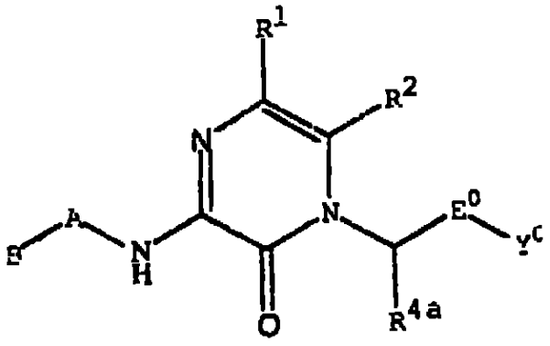
R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19}, se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo alcanolilo, haloalcanoilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alquilenilamino, y ciano

Opcionalmente, R^{16} y R^{19} son Q^b, con la condicion de que no mas de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b a un mismo tiempo, y que Q^b es Q^{bc}

Q^b se selecciona del grupo formado por $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc}, en el que Q^{bc} es hidruro, y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$

R^{20}, R^{21}, R^{23} R^{24} y R^{25}, se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro y alquilo

En una incorporacion mas conveniente de la formula I, los compuestos tienen una formula I-S



(I-S)

O una sal de los mismos farmaceuticamente aceptable, en donde

B se selecciona del grupo conformado por fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,4-

oxadiakzol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiakzol-3-ilo, 1,3,3-oxadiakzol-5-ilo, 3-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo, v 1,2,3-triazin-5-ilo, en donde un carbono adyacente al que se encuentra en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{32}, el otro carbono adyacente al que esta en el punto de unión se sustituye opcionalmente por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} y dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{33}, un carbono adyacente a R^{36} a dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye de forma opcional por R^{35}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{33} como a R^{35} se sustituye opcionalmente por R^{34}

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}, se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, amidino, guanidino, carboxi, metilo, etilo, isopropilo, propilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, nitro, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio, metiltio, isopropiltio, trifluorometiltio, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, acetilo, propanoilo, trifluoroacetilo, pentafluoropropanoilo, hidroximetilo, 1-

hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 2,2,-trifluoro-1-trifluorometil-1-hidroxietilo, carboximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, N,N-dimetilamidocarbonilo, ciano, y Q^b

B se selecciona del grupo formado por hidruro, trimetilsililo, etilo, 2-propenilo, 2-propinilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-bunetilo, 3-butenilo, 2-butinilo, sec-butilo tert-butilo, isobutilo, 2-metilpropenilo, 1-pentilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-pentilo, 1-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 1-metil-2-butinilo, 3-pentilo, 1-etil-2-propenilo, 2-metilbutilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metilbutilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1-hexilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 2-hexilo 1-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 3-hexilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 1-propil-2-propenilo, 1-etil-2-butinilo, 1-hetilo, 2-hetenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5,heptenilo, 6-heptenilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 5-heptinilo, 2-hetilo, 1-metil-hexenilo, 1-metil-3-hexenilo, 1-metil-4-hexenilo, 1-metil-5-hexenilo, 1-metil-2-hexinilo, 1-metil-3-hexinilo, 1-metil-4-hexinilo, 3-heptilo, 1-etil-2-pentenilo, 1-etil-3-pentenilo, 1-etil-4-pentenilo, 1-butil-2-propenilo, 1-etil-2-pentinilo, 1-etil-3pentinilo, 1-octilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 5-octenilo, 5-octenilo, 6-octenilo, 7-octenilo 2-octinilo, 3-octinilo, 4-octinilo, 5-octinilo, 6-octinilo, 2-octilo, 1-metil-2-hetenilo, 1-metil-3-heptenilo, 1-metil-4-heptenilo, 1-

metil-5-heptenilo, 1-metil-6-heptenilo, 1-metil-2-heptinilo, 1-metil-3-heptinilo, 1-metil-4-hetenilo, 1-metil-5heptenilo, 1-metil-6-heptenilo, 1-metil-2-heptenilo, 1-metil-3-heptinilo, 1-metil-4-heptinilo, 1-metil-5-heptinilo, 3-octilo, 1-etil-2-hexenilo, 1-etil-3-hexenilo, 1-etil-4-hexenilo, 1-etil-2-hexinilo, 1-etil-3-hexinilo, 1-etil-4-hexinilo, 1-etil-5-hexenilo, 1-pentil-2-propenilo, 4-octilo, 1-propil-2-pentenilo, 1-propil-3-pentenilo, 1-propil-4-pentenilo, 1-butil-2-butenilo, 1-propil-2-pentinilo, 1-propil-3-pentinilo, 1-butil-2-butinilo, 1-butil-3-butenilo, 2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoropropilo, 4-trifluorometil-5,5,5-trifluoropentilo, 4-trifluorometilpentilo, 5,5,6,6,6-pentafluorohexilo, y 3,3,3-trifluoropropilo, en el que cada miembro del grupo B se sustituye opcionalmente en cualquier carbono hasta e incluyendo5 átomos desde el punto de union de B con A, por uno o mas del grupo conformado por R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}

Opcionalmente, B se selecciona del grupo que consta de ciclopropilo, ciclobutilo, oxetano-2-ilo, oxetano-3-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, acetidin-3-ilo,tiaetano-2-ilo, tiaetano-3-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, norbornilo, 3-trifluorometilnorbornilo, 7-oxabiciio[2 2 1]heptano-2-ilo, bicilo[3 1 0]hexano-6-ilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2-diozanilo, 4H-2-piranilo, 4H-3-piranilo, 4H-4-piranilo, 4H-pirano-4-uno-2-ilo, 4H-pirano-4-uno-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-

tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrotienilo, y 3-tetrahidrotienilo, en el que cada carbono del anillo se sustituye opcionalmente por R^{11}, un carbono de anillo y atomos de nitrógeno adyacentes al atomo de carbono en el punto de union se sustituyen en forma opcional por R^{9} o R^{13}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno adyacente as la posicion R^{9}, a dos atomos del punto de union se sustituyen opcionalmente por R^{10}, y un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^{13}, a dos atomos del punto de union, se sustituyen en forma opcional por R^{12}

R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13}, se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, amidino, guanidino, carboxi, carboximetilo, metilo, etilo, isopropilo, propilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, nitro, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio etiltio, isopropiltio, trifluorometiltio, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropripilo, trifluorometoxi, 1 1 2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, metanosulfonamido, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, acetilo, propanoilo, trifluoroacetilo, pentafluoropropanoilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2,-trifluoro-1-hidroxietilo, 2,2,-trifluoro-1-trifluorometil-1-hidroxietilo, carboximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, N,N-dimetilamidocarbonilo, y ciano

A se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, O, S,

NH $N(CH_3)$ N(OH) C(O), CH_2, CH_3CH CF_3CH, NHC(O), $N(CH_3)C(O)$ C(O)NH, $C(O)N(CH_3)$, $CF_3CC(O)$, $C(O)CCH_3$, $C(O)CCF_3$ $CH_2C(O)$, $(O)CCH_2$, CH_2CH_2 $CH_2CH_2CH_2$, CH_3CHCH_2 CF_3CHCH_2 $CH_3CC(O)CH_2$, $CF_3CC(O)CH_2$, $CH_2C(O)CCH_3$, $CH_2C(O)CCF_3$ $CH_2CH_2C(O)$, y $CH_2(O)CCH_2$

Opcionalmente, A se selecciona del grupo conformado por CH_2 $N(CH_3)$, $CH_2N(CH_2CH_3)$, $CH_2CH_2N(CH_3)$, y $CH_2CH_2N(CH_2CH_2)_3$, con la condicion de que B es hidruro

R se selecciona del grupo formado por hidruro, ciano, metilo, etilo, propilo trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, y bromo

R^2 es Z^0-Q

Z^0 se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, CH_2 CH_2CH_2, CH(OH), $CH(NH_2)$, $CH_2CH(OH)$, CH_2CHNH_2, $CH(OH)CH_2$, y $CH(NH_2)CH_2$

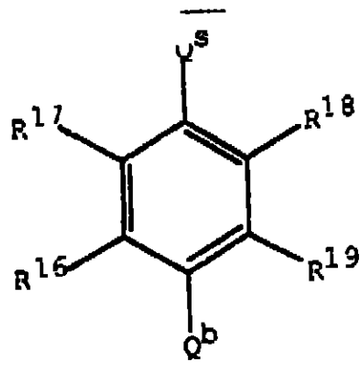
Q se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo 3-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 3-

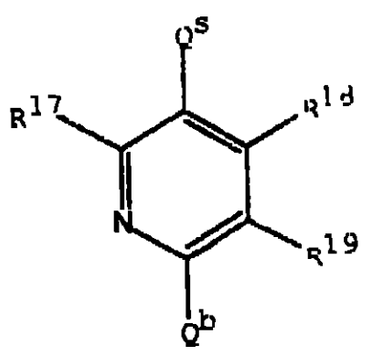
isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo y 1,2,3-triazin-5-ilo, en el que un carbono adyacente al que esta en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^9, el otro carbono adyacente al carbono del punto de union se sustituye opcionalmente por R^{13} un carbono adyacente a R^9 a dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos atomos de carbono en el punto de union opcionalmente se sustituyen por R^{12}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{10} y R^{12} se sustituye en forma opcional por R^{11}

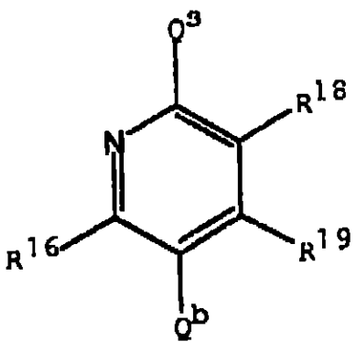
K es CHR^{4a} en donde R^{4a} se selecciona del grupo conformado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, metoximetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluorometilo, metiltiometilo, e hidrûro

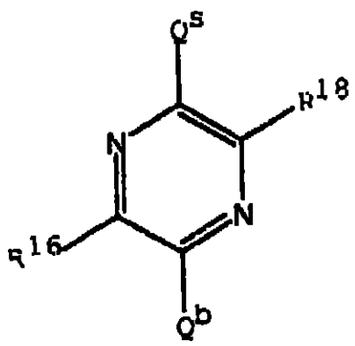
E^0 es un enlace covalente simple, C(ON(H), (H)NC(O), y $S(O)_2N(H)$

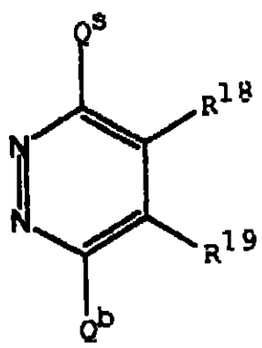
Y^0 se selecciona del grupo de fórmula que consta de

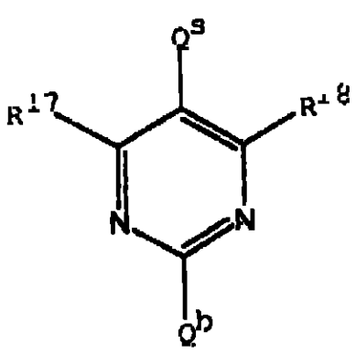


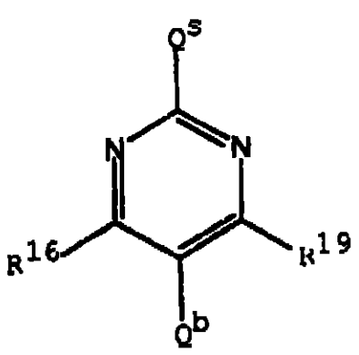


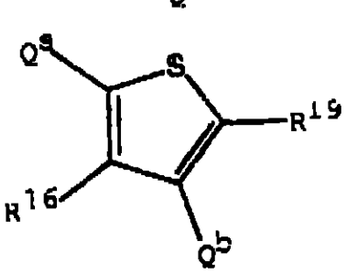


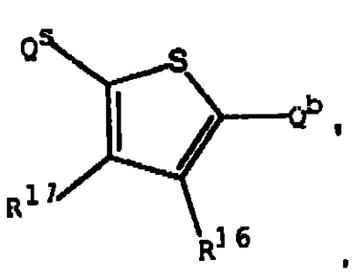


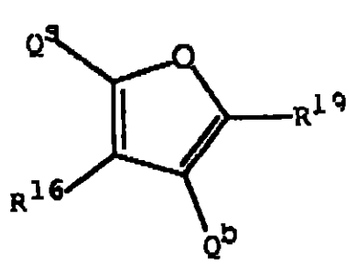


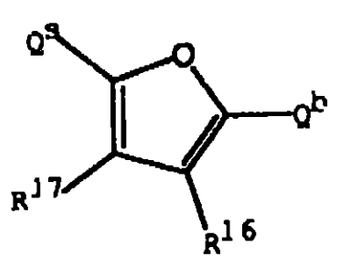


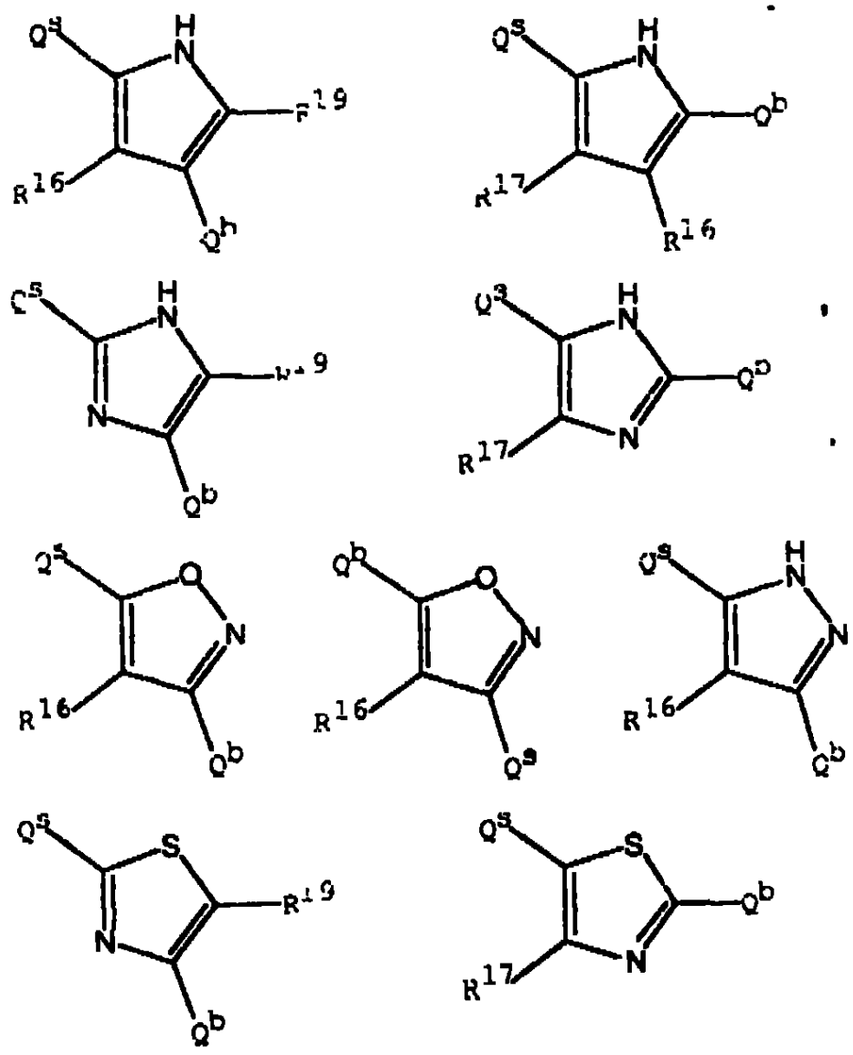












R^{16} R^{17}, R^{18}, y R^{19}, se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, metilo, etilo, isopropilo, propilo, amidino, guanidino, carboxi, metoxi etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo,

trifluorometoxi, 1,1,2,2,-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, acetilo, propanoilo, trifluoroacetilo, pentafluoropropanoilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, y ciano

Opcionalmente, R^{16} y R^{19} son Q^b, con la condicion de que no más de uno de R^{16} y R^{19} son al mismo tiempo Q^b y Q^{hc}

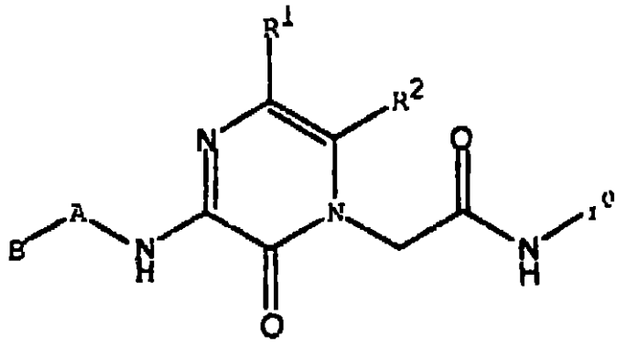
Q^b se selecciona del grupo que consta de $NR^{20}R^{21}$, Q^{hc}, en donde Q^{hc} es hidruro, $C(NR^{25})NR^{21}R^{24}$ y $N(R^{26})C(N)(R^{25})$, siempre y cuando no más de uno de R^{21}, y R^{24}, sea hidroxi, N-metilamino, y N,N-dimetilamino al mismo tiempo, y que no mas de uno de R^{16}, y R^{16}, sea hidroxi, N-metilamino, y N N-dimetilamino al mismo tiempo

R^{20}, R^{21}, R^{21} R^{24}, R^{25}, y R^{26}, se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, hidroxi, 2-aminoetilo, 2-(N-metilamino)etilo, y 2-(N,N-dimetilamino)etilo

Q se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple,

CH_2, CH_2CH_2 CH_3CH, CF_3CH, CH_3CHCH_2 CF_3CHCH_2,
$CH_2(CH_3)CH$ $CH=CH$, $CF=CH$ $C(CH_3)=CH$ $CH=CHCH_2$ $CF=CHCH_2$,
$C(CH_3)=CHCH_2$ $CH_2CH=CH$ $CH_2CF=CH$ $CH_2C(CH_3)=CH$
$CH_2CH=CHCH_2$, $CH_2CF=CHCH_2$ $CH_2C(CH_3)=CHCH_2$,
$CH_2CH=CHCH_2CH_2$, $CH_2CF=CHCH_2CH_2$, and
$CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2$

En una incorporacion mucho mas conveniente de la formula I, los compuestos tienen la formula I-MPS, en la que B es un aromatico



o una sal de los mismos farmaceuticamente aceptable

B se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, y 1,3,4-traizin-2-ilo, en el que un carbono adyacente al que se encuentra en el punto de union, se sustituye en forma opcional por R^{12}, el otro carbono adyacente al que esta en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} y dos atomos de carbono del carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{11} un carbono adyacente a R^{36}y dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye de forma opcional por R^{35}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{33} como a R^{35} se sustituye opcionalmente por R^{14}

R^{12}, R^{33}, R^{34} R^{35}, y R^{36}, se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, amidino, guanidino, carboxi, metilo, etilo, isopropilo, propilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, nitro, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometiltio, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, acetilo, propanoilo, trifluoroacetilo, pentafluoropropanoilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 2,2,-trifluoro-1-trifluorometil-1-hidroxietilo, carboximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, N,N-dimetilamidocarbonilo, ciano, y Q^b

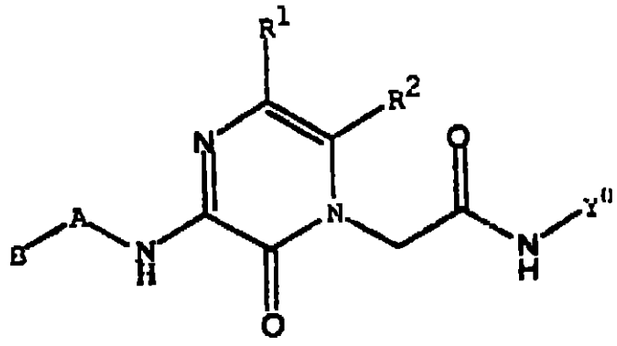
A se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, NH, $N(CH_3)$, $N(OH)$, CH_2, CH_3CH CF_3CH, $NHC(O)$, $N(CH_3)C(O)$ $C(O)NH$, $C(O)N(CH_3)$ CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$ CH_3CHCH_2 y CF_3CHCH_2

Q^b se selecciona del grupo conformado por $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc}, donde Q^{bc} es hidruro, y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, con la condicion de que no mas de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxi al mismo tiempo y que no mas de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxi en un mismo tiempo

R^{20}, R^{21}, R^{23} R^{24}, y R^{25}, se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, e hidroxi

Q` se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, CH_2 y CH_2CH_2

En otra incorporacion de mucho mas preferencia de la formula I, los compuestos tienen la formula I-MPS, en la que B es un sustituyente no ciclico



(I-MPS

O una sal de los mismos, farmaceuticamente aceptable

B se selecciona del grupo formado por hidruro, trimetilsililo, etilo, 2-propenilo, 2-propinilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-bunetilo, 3-butenilo, 2-butinilo, sec-butilo, tert-butilo, isobutilo, 2-metilpropenilo, 1-pentilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-pentilo, 1-metil-2-butenilo 1-metil-3-butenilo, 1-metil-2-butinilo, 3-pentilo, 1-etil-2-propenilo, 2-metilbutilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metilbutilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1-hexilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 2-hexilo 1-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-

pentenilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 3-hexilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 1-propil-2-propenilo, 1-etil-2-butinilo, 1-hetilo, 2-hetenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5,heptenilo, 6-heptenilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 5-heptinilo, 2-hetilo, 1-metil-hexenilo, 1-metil-3-hexenilo, 1-metil-4-hexenilo, 1-metil-5-hexenilo, 1-metil-2-hexinilo, 1-metil-3-hexinilo, 1-metil-4-hexinilo, 3-heptilo, 1-etil-2-pentenilo, 1-etil-3-pentenilo, 1-etil-4-pentenilo, 1-butil-2-propenilo, 1-etil-2-pentinilo, 1-etil-3pentinilo, 1-octilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 5-octenilo, 5-octenilo, 6-octenilo, 7-octenilo, 2-octinilo, 3-octinilo, 4-octinilo, 5-octinilo, 6-octinilo, 2-octilo, 1-metil-2-hetenilo, 1-metil-3-heptenilo, 1-metil-4-heptenilo, 1-metil-5-heptenilo, 1-metil-6-heptenilo, 1-metil-2-heptinilo, 1-metil-3-heptinilo, 1-metil-4-hetenilo, 1-metil-5heptenilo, 1-metil-6-heptenilo, 1-metil-2-heptenilo, 1-metil-3-heptinilo, 1-metil-4-heptinilo, 1-metil-5-heptinilo, 3-octilo, 1-etil-2-hexenilo, 1-etil-3-hexenilo, 1-etil-4-hexenilo, 1-etil-2-hexinilo, 1-etil-3-hexinilo, 1-etil-4-hexinilo, 1-etil-5-hexenilo, 1-pentil-2-propenilo, 4-octilo, 1-propil-2-pentenilo, 1-propil-3-pentenilo, 1-propil-4-pentenilo, 1-butil-2-butenilo, 1-propil-2-pentinilo, 1-propil-3-pentinilo, 1-butil-2-butinilo, 1-butil-3-butenilo, 2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoropropilo, 4-trifluorometil-5,5,5-trifluoropentilo, 4-trifluorometilpentilo, 5,5,6,6,6-pentafluorohexilo, y 3,3,3-trifluoropropilo, en el que cada miembro del grupo B se sustituye opcionalmente en cualquier carbono hasta e incluyendo5 atomos desde el punto de union de B con A, por uno o mas del grupo conformado por R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}, se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, amidino, guanidino, carboxi, metilo, etilo, isopropilo, propilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, nitro, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio etiltio, isopropiltio, trifluorometiltio, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2 2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, acetilo, propanoilo, trifluoroacetilo, pentafluoropropanoilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 2,2,-trifluoro-1-trifluorometil-1-hidroxietilo, carboximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, N,N-dimetilamidocarbonilo, ciano, y Q^b

A se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, NH, $N(CH_3)$, N(OH), CH_2, CH_3CH, CF_3CH, NHC(O), $N(CH_3)C(O)$

C(O)NH, $C(O)N(CH_3)$ CH_2CH_2 $CH_2CH_2CH_2$ CH_3CHCH_2 y CF_3CHCH_2

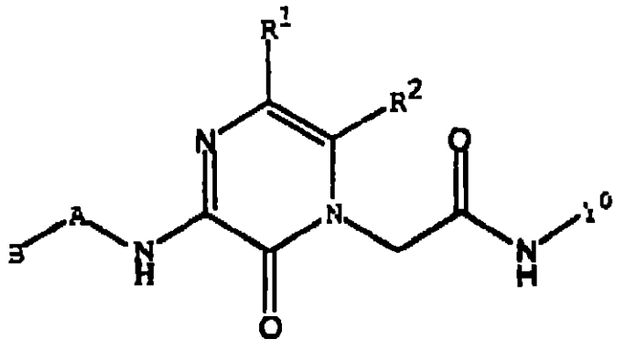
Opcionalmente, A se selecciona del grupo conformado por CH_2 $N(CH_3)$ $CH_2N(CH_2CH_3)$, $CH_2CH_2N(CH_3)$, y $CH_2CH_2N(CH_2CH_23$, con la condicion de que B es hidruro

Q^b se selecciona del grupo conformado por $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc}, donde Q^{bc} es hidruro, y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, con la condición de que no mas de uno de R^{21} y R^{24} sea hidroxi al mismo tiempo y que no mas de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxi en un mismo tiempo

R^{20}, R^{21}, R^{23} R^{21} y R^{25}, se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, e hidroxi

$Q^`$ se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, CH_2 y CH_2CH_2

En otra incorporación de mucho mas preferencia de la formula I, los compuestos tienen la formula I-MPS, en la que B es un sustituyente cíclico no aromatico



(I-MPS

O una sal de los mismos farmaceuticamente aceptable, en donde

Opcionalmente, B se selecciona del grupo que consta de ciclopropilo, ciclobutilo, oxetano-2-ilo, oxetano-3-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, acetidin-3-ilo,tiaetano-2-ilo, tiaetano-3-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, norbornilo, 3-trifluorometilnorbornilo, 7-oxabiclio[2 2 1]heptano-2-ilo, bicilo[3 1 0]hexano-6-ilo, cicloheptilo,

ciclooctilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2-dioxanilo, 4H-2-piranilo, 4H-3-piranilo, 4H-4-piranilo, 4H-pirano-4-uno-2-ilo, 4H-pirano-4-uno-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrotienilo, y 3-tetrahidrotienilo, en el que cada carbono de anillo se sustituye opcionalmente por R^{11}, un carbono de anillo y atomos de nitrógeno adyacentes al atomo de carbono en el punto de union se sustituyen en forma opcional por R^9 o R^{11} un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^9, a dos atomos del punto de union se sustituyen opcionalmente por R^{10}, y un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^{11}, a dos atomos del punto de union, se sustituyen en forma opcional por R^{12}

A se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, NH, $N(CH_3)$, $N(OH)$, CH_2, CH_3CH, CF_3CH, $NHC(O)$ $N(CH_3)C(O)$ $C(O)NH$, $C(O)N(CH_3)$, CH_2CH_2 $CH_2CH_2CH_2$, CH_3CHCH_2, y CF_3CHCH_2,

R^{14} y R^{15}, se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, amidino, guanidino, carboxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, N-metilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometilo, pentafluoroetilo,

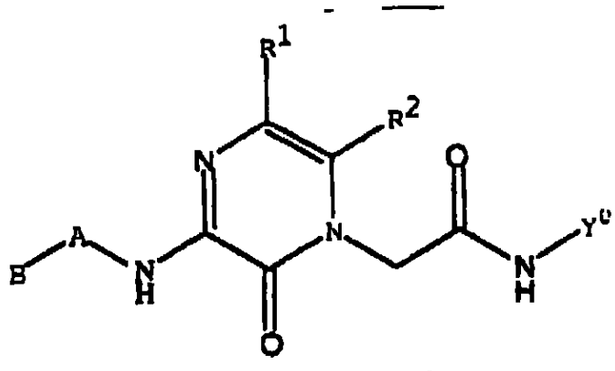
2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, metoxicarbonilo etoxicarbonilo, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, N,N-dimetilamidocarbonilo, ciano, y Q^b

Q^b se selecciona del grupo conformado por $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc}, donde Q^{bc} es hidruro, y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, con la condicion de que no mas de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxi al mismo tiempo y que no mas de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxi en un mismo tiempo

R^{20}, R^{21}, R^{21}, R^{24} y R^{25}, se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, e hidroxi

Q` se selecciona del grupo formado por un enlace covalente simple, CH_2 y CH_2CH_2

Los compuestos de la incorporacion mas especifica (I-MPS) de la presente invencion, con la formula



O una sal farmaceuticamente aceptable de la misma, tiene unidades estructurales comunes, en donde

R^1 se selecciona del grupo conformado por hidruro, metilo, etilo, propilo trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo fluoro, cloro, y bromo

R^2 es Z^0-Q

Z^0 se selecciona del grupo que consta de un enlace covalente simple, CH_2

Q se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 3-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo, y 1,2,3-triazin-5-ilo, en el que un carbono adyacente al que esta en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^9, el otro carbono adyacente al carbono del punto de union se sustituye opcionalmente por R^{13} un carbono adyacente a R^9 a dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos atomos de carbono en el punto de union

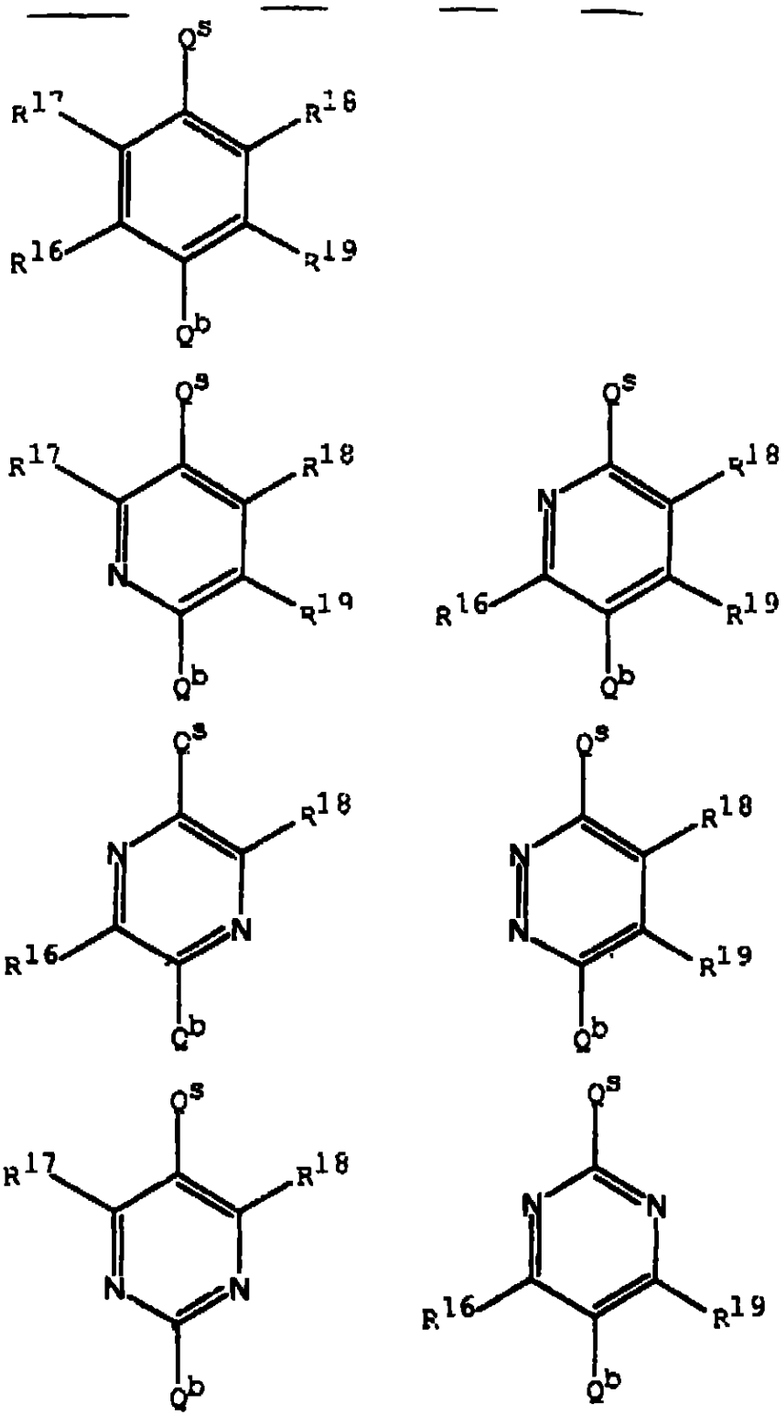
opcionalmente se sustituyen por R^{12}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{10} y R^{12} se sustituye en forma opcional por R^{11}

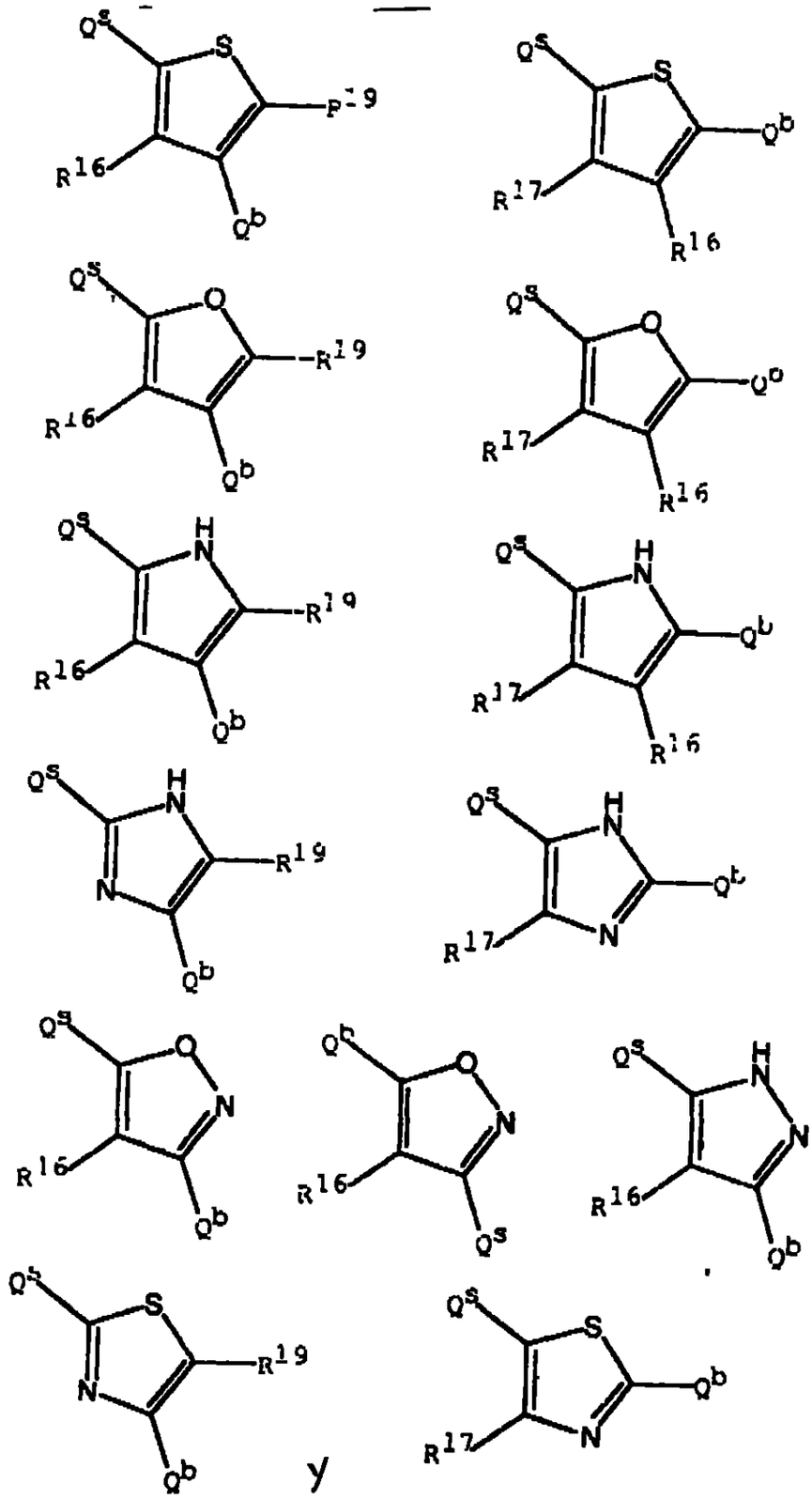
R9, R11, y $R1^{3}$, se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, amidino, guanidino, carboxi, metilo, etilo, isopropilo, propilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, nitro, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio isopropiltio, trifluorometiltio, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, acetilo, propanoilo, trifluoroacetilo, pentafluoropropanoilo, hidroximetilo, 1-hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 2,2,-trifluoro-1-trifluorometil-1-hidroxietilo, carboximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, N,N-dimetilamidocarbonilo, y ciano

R^{10} y R^{12} se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidruro, amidino, guanidino, carboxi, carboximetilo, metilo, etilo, propilo isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-metiloamino, dimetilamino, N-etilamino, metanosulfonamido, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-

trifluoro-1-hidroxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, N,N-dimetilamidocarbonilo, fluoro, cloro, bromo, y ciano

Y^{0} se selecciona del grupo de fórmula compuesto por





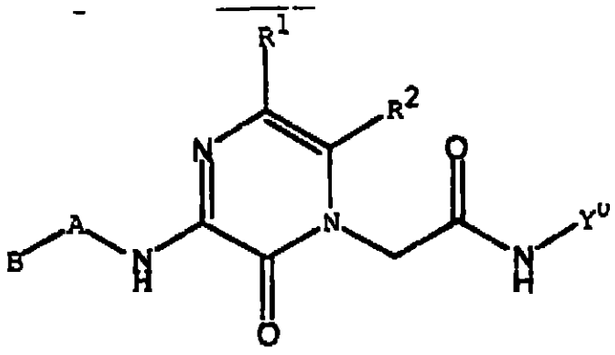
y

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19}, se seleccionan separadamente del grupo conformado por hidruro, metilo, etilo, isopropilo, propilo, amidino, guanidino, carboxi metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-N-

metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometiltio metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo trifluorometoxi, 1,1,2,2,-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, acetilo propanoilo trifluoroacetilo, pentafluoropropanoilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, y ciano

Opcionalmente, R^{16} y R^{19} son Q^b, con la condicion de que no mas de uno de R^{16} y R^{19} son al mismo tiempo Q^b y Q^{bc}

En una incorporacion mucho mas específica y conveniente de la formula I, los compuestos tienen la formula I-EMPS, en la que B es un aromatico



O una sal de la misma, farmaceuticamente aceptable

B se selecciona del grupo que consta de fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo 2-tiazolilo, 3-isoxazolilo, y 5-isozazolilo, en el que un carbono adyacente al que se encuentra en el punto de unión se sustituye opcionalmente por R^{12} el otro carbono adyacente al carbono en el punto de

unión se sustituye en forma opcional por R^{36}, un carbón adyacente a R^{32} a dos atomos de carbono en el punto de unión se sustituye opcionalmente por R^{33}, un carbono adyacente a R^{34} a dos átomos de carbono en el punto de unión se sustituye opcionalmente por R^{35}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{33}, como a R^{35}, se sustituyen en forma opcional por R^{34}

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36} se seleccionan separadamente del grupo formado por hidruro, amidino, guanidino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, amino, N-metilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, trifulorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifuloroetilo, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, hidroximetilo, amidocarbonilo, carboxi, ciano, y Q^h

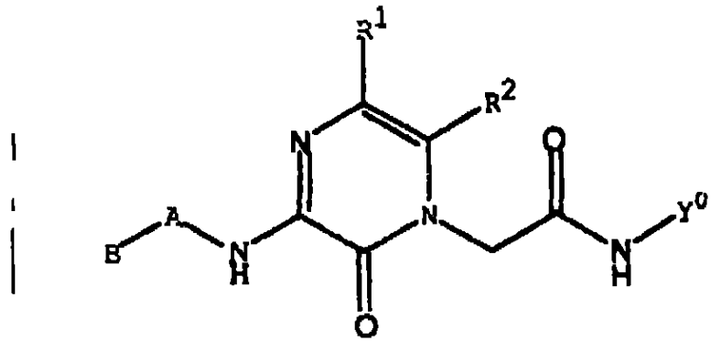
A se selecciona del grupo conformado por un enlace covalente simple, NH, $C(CH_3)$, CH_3, CH_3CH, y CH_2CH_2

Q^h se selecciona del grupo que consta de $NR^{20}R^{21}$ y $C(NR^{25})NR^{23}R^{34}$, con la condicion de que dicho grupo Q^b se enlace directamente al atomo de carbono

R^{20}, R^{21}, R^{23} 4, y R^{25} se seleccionan en forma independiente, del grupo compuesto por hidruro, metilo, y etilo

Q` es CH_2

En otra incorporacion especifica de mayor preferencia de la formula I, los compuestos tienen la formula I-EMPS, en la que B es un sustituyente no ciclico



(I-EMPS

O una sal del mismo farmaceuticamente aceptable

B se selecciona del grupo formado por hidruro, etilo, 2-propenilo, 2-propinilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-butenilo, 2-butinilo, sec-butilo, tert-butilo, isobutilo 2-metilpropenilo, 1-pentilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 2-metil-2-butenilo 3-metilbutilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 2-hexilo, 1-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 3-hexilo 1-etil-2-butenilo, 1-heptilo, 2-hetenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 5-heptinilo, 2-heptilo 1-metil-2-hexenilo, 1-metil-3-hexenilo, 1-metil-4-hexenilo, 1-metil-2-hexinilo, 1-metil-3-hexinilo, 1-metil-4-hexinilo, 3-heptilo, 1-etil-2-pentenilo, 1-etil-3-pentenilo, 1-etil-2-pentinilo, 1-etil-3-pentinilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2 2-difluoropropilo, 4-trifluorometil-5,5,5-trifluoropentilo, 4-trifluorometilpentilo, 5,5 6,6,6-pentafluorometil-5,5,5-trifluoropropilo, en el que cada miembro del grupo B se sustituye en forma opcional en cualquier carbono hasta e incluyendo5 atomos desde el punto de union de B con A, siendo uno o mas del grupo R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, y R^{16} se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro, amidino guanidino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, amino, N-metilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, trifuloromethilo, pentafluoroetilo 2 2 2-trifluoroetilo, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, hidroximetilo, amidocarbonilo, carboxi, ciano, y Q^h

A se selecciona del grupo conformado por un enlace covalente simple NH, $C(CH_3)CH_3$, CH_3CH, y CH_2CH_2

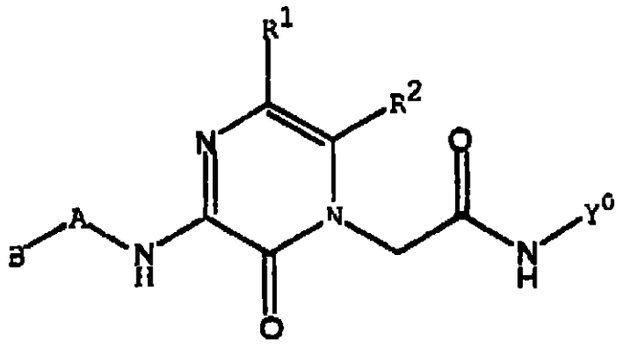
Opcionalmente, A se selecciona del grupo conformado por CH_2 $N(CH_3)$ $CH_2N(CH_2CH_3)$, $CH_2CH_2N(CH_3)$, y $CH_2CH_2N(CH_2CH_2)3$, con la condicion de que B es hidruro

Q^h se selecciona del grupo que consta de $NR^{20}R^{21}$, $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, y $N(R^{20})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$, con la condicion de que dicho grupo Q^h se enlace directamente al atomo de carbono

R^{20}, R^{21}, R^{23} 4 y R^{25} se seleccionan en forma independiente, del grupo compuesto por hidruro, metilo, y etilo

Q^y es CH_2

En otra incorporacion especifica aun mas preferida de la formula I, los compuestos tienen la formula I-EMPS, en la que B es un sustituyente ciclico no aromatico



O una sal de la misma, farmaceuticamente aceptable

Opcionalmente B se selecciona del grupo que consta de ciclopropilo, ciclobutilo, oxetano-3-ilo, azetidin-3-ilo, tiaetan-3-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2-tetrahydrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, k2-tetrahidrotienilo, y 3-tetrahidrotienilo, en donde cada carbono de anillo se sustituye opcionalmente por R^{33}, un carbono de anillo y atomos de nitrógeno adyacentes al atomo de carbono en el punto de union se sustituyen opcionalmente por R^{9} o R^{13}, un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^{9} a dos atomos del punto de union se sustituyen opcionalmente por R^{10}, y un carbono de anillo o un atomo de nitrogeno adyacente a la posicion R^{13} o a dos atomos del punto de unión se sustituyen en forma opcional por R^{12}

R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo compuesto por hidruro, amidino, guanidino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, carboxi, amino, N-metilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, trifluorometilo, pentafluoroetilo 2,2,2-trifluoroetilo, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo hidroximetilo, amidocarbonilo, ciano, y Q^{b}

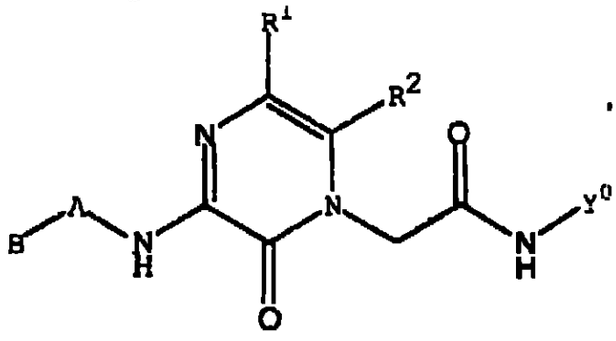
A se selecciona del grupo conformado por un enlace covalente simple, NH, $N(CH_3)$, CH_2, CH_3CH, y CH_2CH_2

Q^h se selecciona del grupo que consta de $NR^{20}R^{21}$, $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, y $N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$, con la condicion de que dicho grupo Q^h se enlace directamente al atomo de carbono

R^{20}, R^{21}, R^{23} y R^{25} se seleccionan en forma independiente, del grupo compuesto por hidruro, metilo, y etilo

Q^y es CH_2

Los compuestos de la incorporacion especifica mas conveniente (I-EMPS) de la presente invencion, tienen la formula



O una sal de los mismos, farmacéuticamente aceptable con unidades estructurales comunes, en donde

R^1 se selecciona del grupo conformado por hidruro, trifluorometilo, pentafluorometilo, fluoro, y cloro

R^2 es Z^0-Q

Z^0 es un enlace covalente simple

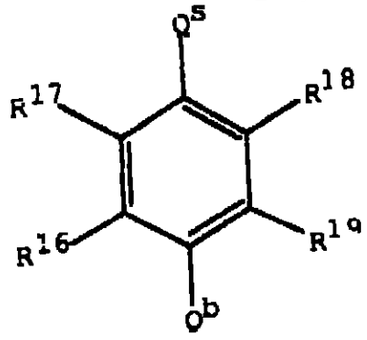
Q se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-tienilo, 2-furilo, 2-pirrolilo, 2-imidazolilo 2-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 2-piridilo, y 3-piridilo, en el que un carbono adyacente al que se encuentra en el punto de union se sustituye opcionalmente por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el

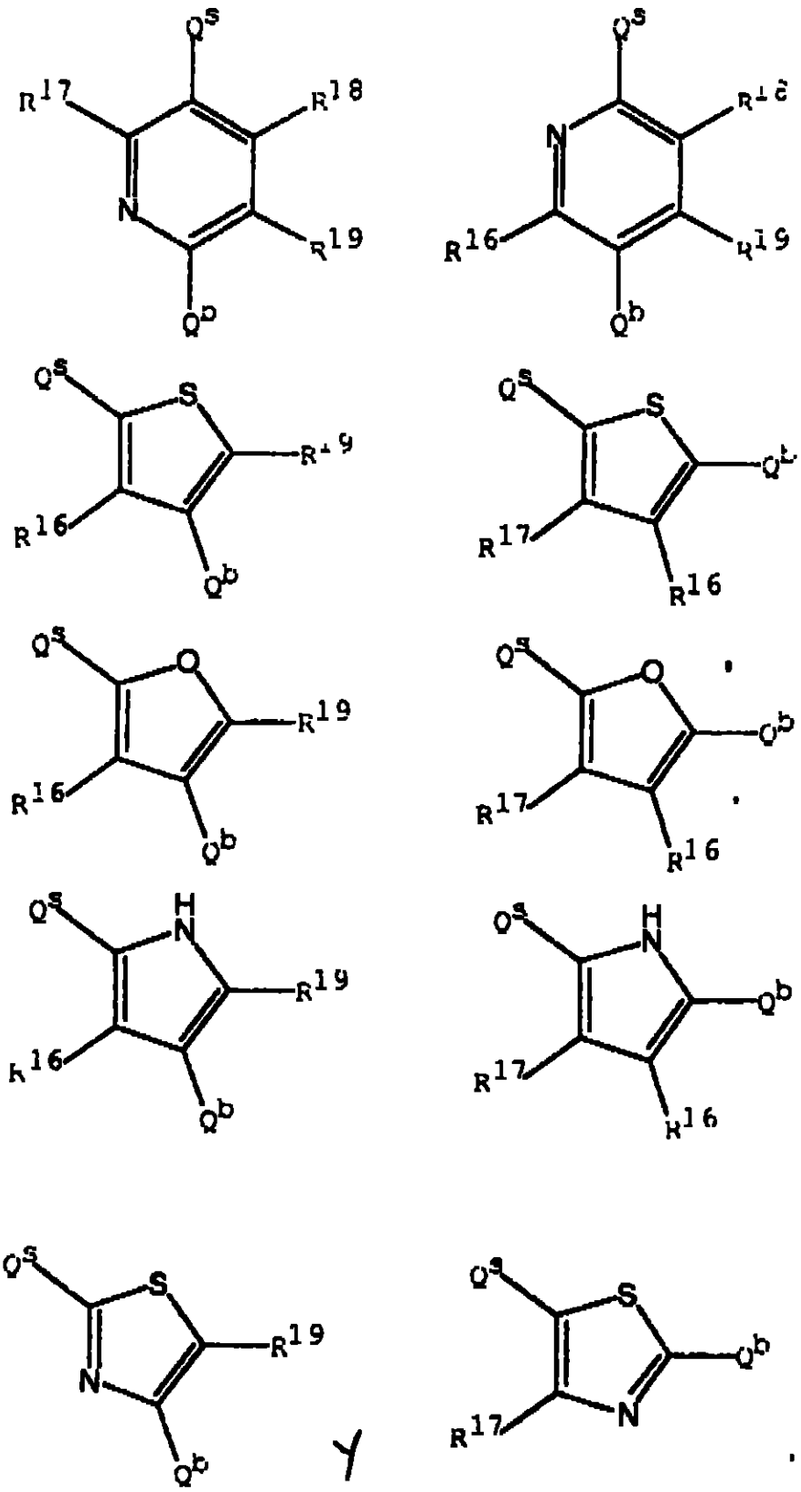
punto de union se sustituye en forma opcional por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos atomos de carbono en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} a dos átomos de carbono en el punto de union se sustituye en forma opcional por R^{12}, y cualquièr carbono adyacente tanto a R^{10} como a R^{12}, se sustituyen opcionalmente por R^{11}

R^9, R^{11}, y R^{13} se seleccionan separadamente del grupo que consta de hidruro metilo etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, metiltio, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo carboxi, y ciano

R^{10} y R^{12} se seleccionan en forma independiente, del grupo que consta de hidruro amidino, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, guanidino, metilo etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, carboxi, carboximetilo, amino, acetamido, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluoroacetamido, aminometilo, N-metilamino, dimetilamino, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo N N-dimetilamidosulfonilo, metoxicarbonilo, fluoro, cloro bromo, y ciano

Y^0 se selecciona del grupo de fórmulas que constan de





R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} se seleccionan separadamente del grupo compuesto por hidruro metilo etilo amidino, guanidino, metoxi, hidroxi, amino, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-metilamino, dimetilamino, metiltio etiltio trifluorometiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi, fluoro,

cloro, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, hidroximetilo, carboxi, y ciano

Los compuestos de esta invencion pueden utilizarse en terapia anticoagulante para el tratamiento y prevencion de una variedad de estados trombotícos, incluyendo enfermedad de arteria coronaria y enfermedad cerebrovascular Los compuestos de la presente invencion se pueden utilizar para inhibir la proteasa de serina asociada a la cascada de coagulación y a los factores II, VII VIII, IX, X, XI, o XII Los compuestos de la invencion pueden inhibir la formacion de agregados de plaquetas sanguineas, inhibir la formacion de fibrina, inhibir la formacion de trombos, asi como la formacion de embolos en un mamifero, en la sangre, en los productos de sangre, y en los organos de los mamiferos Los compuestos tambien pueden emplearse para tratar o prevenir angina inestable, angina refractaria, infarto al miocardio, ataques isquemicos pasajeros, fibrilacion auricular, ataque trombotico, ataque embolico, trombosis venosa profunda, coagulacion intravascular diseminada, acumulacion ocular de fibrina, y reoclusión o restenosis de vasos recanalizados en los mamiferos Los compuestos tambien pueden utilizarse en tratamiento profilactico de sujetos que se encuentran en riesgo de presentar tales desordenes Los compuestos pueden emplearse para disminuir el riesgo de contraer aterosclerosis Los compuestos de la formula (I) serian tambien útiles en la prevencion de accidente o ataque cerebrovascular (CVA, por sus siglas in inglés)

Ademas de ser utiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos sirven tambien para tratar animales domesticos o mascotas, animales exoticos y de granja, incluyendo los mamiferos y semejantes Entre los animales mas comunes se encuentran los caballos, los perros y los gatos

En otra incorporacion de la presente invencion, los nuevos compuestos se seleccionan de los compuestos presentados en los Ejemplos 1 al 109, y en las Tablas 1 a la 7

Para fines de una mayor claridad, en el presente documento se define el empleo dado a los terminos genericos en la descripcion de los compuestos

Los simbolos elementales de letras simples estandar se utilizan para representar tipos especificos de atomos, a menos que se defina algo diferente El simbolo "C" representa un atomo de carbono El simbolo "O" representa un atomo de oxigeno El simbolo "N" representa un átomo de nitrogeno El simbolo "P" representa un átomo de fósforo El simbolo "S" representa un atomo de azufre El simbolo de "H" representa un átomo de hidruro Los simbolos elementales de letras se utilizan de acuerdo a la definicion que tienen los elementos en la tabla periodica (por ejemplo, Cl representa cloro) Se, representa selenio, etc)

Como se utiliza en este documento, el termino "alquilo", ya sea solo o dentro de otros terminos, tales como "haloalquilo" y "alquiltio", significa un radical alquilo aciclico que contiene de 1 a aproximadamente 10,

preferiblemente de 3 a cerca de 8 atomos de carbono, y mejor aun de 3 a alrededor de 6 atomos de carbono Tales radicales alquilo pueden sustituirse en forma opcional por los grupos señalados más adelante Entre los ejemplos de dichos radicales se encuentran metilo, etilo, cloroetilo, hidroxietilo, n-propilo, oxopropilo, isopropilo, n-butilo, cianobutilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, aminopentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, y similares

El termino alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo aciclico no saturado en cuanto a que contiene por lo menos un enlace doble Tales radicales alquenilo contienen alrededor de 2 a cerca de 10 atomos de carbono, de preferencia de aproximadamente 3 a cerca de 8 atomos de carbono, y mucho mejor aun de 3 a más o menos 6 atomos de carbono Entre los ejemplos de radicales alquenilo apropiados se encuentran propenilo, 2-cloropropenilo, buten-1-ilo, isobutenilo, penten-l-ilo, 2-2-metilbuten-1-ilo 3-metilbuten-1-ilo, hexen-1-ilo, 3-hidiroxihexen-1-ilo, hepten-1-ilo, y octen-1-ilo, y similares

El termino alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo aciclico no saturado en cuanto que contiene uno o mas enlaces triples, tales radicales contienen cerca de 2 a alrededor de 10 atomos de carbono, de preferencia de 3 a aproximadamente 8 atomos de carbono, y mucho mas aceptables si tienen entre 3 y alrededor de 6 atomos de carbono Tales radicales alquinilo pueden sustituirse en forma opcional por los grupos señalados mas adelante Entre los ejemplos de radicales alquinilo apropiados se encuentran

radicales etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, pentin-2-ilo 4-metoxipentin-2-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-1-ilo, hexin-2-ilo, hexin-3-ilo, 3,3,-dimetilbutin-1-ilo, y otros semejantes

El termino 'hidruro" denota un atomo de hidrogeno simple (H) Este radical hidruro puede unirse, por ejemplo, a un átomo de oxigeno para formar un radical hidroxilo", un radical hidruro puede unirse a un atomo de carbono para formar un radical "metilidina" –CH=, o dos radicales hidruro pueden unirse a un atomo de carbono para formar un "metileno" (-CH_2)

El termino radical "carbono" indica un atomo de carbono sin ningun enlace covalente y capaz de formar cuatro enlaces covalentes

El termino 'ciano" indica un radical carbono que tiene tres de cuatro enlaces covalentes compartidos por un atomo de nitrógeno

El termino 'hidroxialquilo" abarca radicales en los que uno o más de los atomos de carbono alquilo se sustituyen con un hidroxilo de acuerdo con lo que se define anteriormente Se incluyen especificamente los radicales monohidroxialquilo dihidroxialquilo, y polihidroxialquilo

El termino 'alcanoilo" comprende radicales en los que uno o más de los alkyl carbon atomos terminales se sustituyen por uno o mas radicales carbonilo como se define mas adelante Comprende especificamente los radicales monocarbonilalquilo y dicarbonilalquilo Entre los ejemplos de los radicales dicarbonilalquilo se incluyen oxalilo, malonilo, y succinilo

El termino radical 'alquileno" indica radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a cerca de 10 atomos de carbono y puntos de unión para dos o mas enlaces covalentes Ejemplo de tales radicales son metileno, etileno, metiletileno, e isopropilideno

El termino radical "alquenileno" denota radicales lineales o ramificados que tienen de 2 a alrededor de 10 átomos de carbono, por lo menos un enlace doble, y puntos de union para dos o mas enlaces covalentes Ejemplo de tales radicales son 1,1,-vinilideno (CH_2=C), 1,2-vinilideno (-CH=CH-), y 1,4-butadienilo (-CH=CH-CH=CH-)

El termino "halo' significa halogenos tales como atomos de fluoruro, bromuro o yoduro

El termino "haloalquilo" comprende radicales en los que cualquiera o mas de los atomos de carbono alquilo se sustituyen por halo como se indica anteriormente Se encuentran especificamente comprendidos los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo Por ejemplo, un radical monohaloalquilo puede tener un atomo de bromo, cloro o fluoro dentro del radical Los radicales dihalo pueden tener dos o mas de los mismos atomos halo o una combinacion de diferentes atomos halo Los radicales haloalquilo mas empleados son radicales "haloalquilo inferior" que tienen de uno a cerca de seis atomos de carbono Ejemplo de tales radicales haloalquilo son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, trifluoroetilo, pentafluoroetilo,

heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, y dicloropropilo

El termino ' hidroxihaloalquilo" comprende radicales en los que un atomo de carbono haloalquilo cualquiera o mas de uno se sustituye por hidroxi como se define anteriormente Hexafluorohidroxipropilo es un ejemplo de radicales 'hidroxihaloalquilo"

El termino "radical haloalquileno" indica radicales alquileno en los que un átomo de carbono alquileno o más de uno se sustituye por halo, como se define anteriormente Los radicales alquileno dihalo pueden tener dos o más de los mismos atomos halo o una combinacion de diferentes radicales halo, y los radicales polihaloalquileno pueden tener mas de dos de los mismos átomos halo o una combinacion de diferentes radicales halo Los radicales haloalquileno mas convenientes son radicales "haloalquileno inferior" que tienen de uno a cerca de seis atomos de carbono Entre los ejemplos de radicales "haloalquileno" se incluyen difluorometileno, tetrafluoroetileno, tetracloroetileno, monofluorometileno alquilo sustituido, y trifluorometileno arilo sustituido

El termino haloalquenilo" indica radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a aproximadamente 10 atomos de carbono, uno o mas enlaces dobles en los que se sustituye uno o más atomos de carbono alquenilo por halo, como se define anteriormente Los radicales dihaloalquenilo pueden tener dos o mas de los mismos atomos halo o una combinacion de diferentes radicales halo, y los radicales polihaloalquenilo

pueden tener dos de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes radicales halo

Los terminos alcoxi" y "alcoxialquilo" comprenden radicales lineales o ramificados con contenido oxi, teniendo cada uno porciones alquilo de uno a cerca de diez atomos de carbono El termino "alcoxialquilo" tambien abarca radicales alquilo con uno o mas radicales alcoxi unidos al radical alquilo, o dicho en otras palabras, para formar radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo Los radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferior" con uno a seis atomos de carbono Entre los ejemplos de tales radicales se incluyen alquilos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y tert-butoxi Los radicales "alcoxi" pueden sustituirse ademas por uno o mas atomos halo, tales como radicales fluoro, cloro o bromo, para obtener radicales "haloalcoxi" y "haloalcoxialquilo" Ejemplo de tales radicales haloalcoxi son fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi y fluoropropoxi Entre los ejemplos de tales radicales haloalcoxialquilo estan fluorometoximetilo, clorometoxietilo, trifluorometoximetilo, difluorometoxietilo, y trifluoroetoximetilo

Los terminos 'alqueniloxi" y "alqueniloxialquilo" comprenden radicales lineales o ramificados conteniendo oxi, cada uno con porciones de dos a cerca de diez atomos de carbono, tales como radicales eteniloxi o propeniloxi El termino "alqueniloxialquilo" abarca también radicales alquenilo con uno o mas radicales alqueniloxi unidos al radical alquilo, o

dicho en otras palabras, para formar radicales monoalqueniloxialquilo y dialqueniloxialquilo Los radicales de mayor preferencia son radicales "alqueniloxi inferior" con dos a seis atomos de carbono Entre los ejemplos de esos radicales se incluyen alquilos eteniloxi, propeniloxi, buteniloxi, e isopropeniloxi Los radicales "alqueniloxi" pueden sustituirse ademas por uno o mas atomos halo, como por ejemplo, fluoro, cloro o bromo, para obtener radicales 'haloalqueniloxi" Ejemplo de tales radicales son trifluoroeteniloxi, fluoroeteniloxi, difluoroeteniloxi, y fluoropropeniloxi

El termino 'haloalcoxialquilo" tambien incluye radicales alquilo con uno o mas radicales haloalcoxi unidos al radical alquilo, o dicho en otras palabras, para formar radicales monohaloalcoxialquilo y dihaloalcoxialquilo El termino "haloalqueniloxi" incluye tambien radicales oxigeno con uno o mas radicales haloalqueniloxi unidos al radical oxigeno, o dicho en otras palabras, para formar radicales monohaloalqueniloxi y dihaloalqueniloxi El termino "haloalqueniloxialquilo" comprende tambien radicales alquilo con uno o mas radicales haloalqueniloxi unidos al radical alquilo, o dicho en otras palabras, para formar radicales monohaloalqueniloxialquilo y dihaloalqueniloxialquilo

El termino 'alquilenodioxi" indica radicales alquileno con por lo menos dos oxigenos enlazado a un grupo alquileno simple Ejemplo de los radicales "alquilenodioxi" son metilenodioxi, etilenodioxi, metilenodioxi alquilo sustituido, y metilenodioxi arilo sustituido El termino radicales "haloalquilenodioxi' denota radicales haloalquileno con por lo menos dos

grupos oxi enlazados a un grupo haloalquilo simple Se incluyen como ejemplo de tales radicales "haloalquilenodioxi", difluorometilenodioxi, tetrafluoroetilenodioxi, tetracloroetilenodioxi, monofluorometilenodioxi alquilo sustituido, y monofluorometilenodioxi arilo sustituido

El termino 'arilo" solo o en combinacion, significa un sistema aromatico carbociclico con uno, dos o tres anillos, en donde tales anillos pueden unirse juntos a manera de colgante o pueden fundirse El termino "fundido" significa que se encuentra presente un segundo anillo (por ejemplo, unido o formado) al tener dos atomos adyacentes en comun (o dicho en otras palabras, compartido) El término "arilo" comprende radicales aromaticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo

El termino perhaloarilo" abarca radicales aromaticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo, en los que el radical arilo se sustituye por 3 o mas radicales halo, como se define mas adelante

El termino "heterociclico" comprende radicales saturados y parcialmente saturados conteniendo heteroatomos en forma de anillo, con de 4 a 15 miembros del anillo, referidos en el presente texto como "heterociclico C4-C15', seleccionados de carbono, nitrógeno, azufre y oxigeno, en donde por lo menos un atomo del anillo es un heteroátomo Los radicales heterociclicos pueden contener uno, dos o tres anillos de forma que tales anillos puedan unirse a manera de colgante o fundirse Entre los ejemplos de radicales heterociclico saturados se incluye el grupo

heteromonociclico de 3 a 6 miembros con 1 a 4 atomos de nitrógeno [por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, pieperazinilo, etc], el grupo heteromonociclico saturado de 3 a 6 miembros, con 1 a 2 atomos de oxigeno y 1 a 3 atomos de nitrogeno [por ejemplo, morfolinilo, etc], el grupo heteromonociclico saturado de 3 a 6 miembros, con 1 a 2 atomos de azufre y 1 a 3 atomos de nitrogeno [por ejemplo, tiazolidinilo, etc] dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol son ejemplos de radicales heterociclicos parcialmente saturados Los ejemplos no limitantes de radicales heterociclicos incluyen 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolindinilo, 1,3-dioxolanilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, piperidnilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, y similares

El termino 'heteroarilo" comprende radicales aromaticos en forma de anillo conteniendo heteroatomos no del todo saturados, con de 4 a 15 miembros del anillo seleccionados de carbono, nitrógeno, azufre y oxigeno, en donde por lo menos un atomo del anillo es un heteroátomo Los radicales heteroarilo pueden contener uno, dos o tres anillos, y tales anillos pueden estar unidos a manera de colgante o pueden fundirse Los ejemplos de radicales "heteroarilo" incluyen el grupo heteromonociclilo no saturado de 5 a 6 miembros, conteniendo de 1 a 4 atomos de nitrogeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1 2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc], tetrazolilo [por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc], el grupo heterocíclico

condensado no saturado que contiene de 1 a 5 atomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo benzotriazolilo, tetrazolpiridazinilo [por ejemplo, tetrazol [1,5-b]piridazinilo, etc], etc , el grupo heteromonociclico de 3 a 6 miembros, conteniendo un atomo de oxigeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc , el grupo heteromonociclico de 5 a 6 miembros no saturado, conteniendo un atomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc , el grupo heteromonociclico de 5 a 6 miembros no saturado, conteniendo de 1 a 2 atomos de oxigeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc] etc , el grupo heterociclico condensado no saturado que contiene de 1 a 2 atomos de oxigeno y de 1 a 3 atomos de nitrogeno [por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc], el grupo heteromonociclico de 5 a 6 miembros no saturado que contiene de 1 a 2 atomos de azufre y de 1 a 3 atomos de nitrogeno, por ejemplo, triazolilo, triadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc] etc , el grupo heterociclico condensado no saturado conteniendo de 1 a 2 atomos de azufre y de 1 a 3 atomos de nitrogeno [por ejemplo, benzotriazolilo, benzotriadiazolilo etc] y similares El término tambien comprende radicales en los que los radicales heterociclicos se funden con los radicales arilo Los ejemplos de tales radicales biciclicos incluyen benzofurano, benzotiofeno, y similares Ese grupo "heterocíclico" puede tener de 1 a 3

sustituyentes como se define mas adelante Los radicales heterocíclicos de preferencia incluyen radicales no fundidos o no fundidos de cinco a doce miembros Los ejemplos no limitantes de radicales heterocíclicos incluyen pirrolilo, piridinilo, piridiloxi, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, indolilo, tiofenilo, furanilo, tetrazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo,pirazolidinilo,isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,5-tritianilo, banco(b)tiofenilo, bencimidazoilo, quinolinilo, tetrazolilo, y similares

El termino ' sulfonilo", ya sea que se utilice solo o unido a otros terminos tales como alquilsulfonilo, indica radicales respectivamente bivalentes $-SO_2-$ ' Alquilsulfonilo" comprende radicales alquilo unidos a un radical sulfonilo, en donde alquilo se define como se indica líneas arriba "Alquilsulfonilalquilo" abarca radicales alquilsulfonilo unidos a un radical alquilo, en donde alquilo se define como se indica lineas arriba "Haloalquilsulfonilo' comprende radicales haloalquilo unidos a un radical sulfonilo, en donde haloalquilo se define como se indica líneas arriba "Haloalquilsulfonilalquilo" comprende radicales haloalquilsulfonilo unidos a un radical alquilo en donde alquilo se define como se indica lineas arriba El termino "aminosulfonilo" indica un radical amino unido a un radical sulfonilo

El termino sulfinilo", ya sea que se emplee solo o unido a otros terminos como por ejemplo alquilsulfinilo, respectivamente indican radicales bivalentes –S(O)- "Alquilsulfinilo" comprende radicales alquilo unidos a un radical sulfinilo, en donde alquilo se define como se indica lineas arriba "Alquilsulfinilalquilo" comprende radicales alquilsulfinilo unidos a un radical alquilo, en el que alquilo se define como se indica lineas arriba "Haloalquilsulfinilo" comprende radicales haloalquilsulfinilo unidos a un radical alquilo en el que alquilo se define como se indica lineas arriba

El termino "aralquilo" comprende radicales alquilo arilo sustituido Los principales radicales arilo son "aralquilo inferior", con radicales arilo unidos a los radicales alquilo con uno a seis átomos de carbono Entre los ejemplos de esos radicales se incluye bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo Los terminos bencilo y fenilmetilo son intercambiables

El termino 'heteroaralquilo" comprende radicales alquilo heteroarilo sustituido, en donde el radical heteroaralquilo puede sustituirse adicionalmente por tres o mas sustituyentes, como se define anteriormente para radicales aralquilo El termino "perhaloaralquilo" comprende radicales alquilo arilo sustituido, en donde el radical aralquilo se sustituye por tres o mas radicales halo como se define anteriormente

El termino 'aralquilsulfinilo" comprende radicales aralquilo unidos a un radical sulfinilo, en donde aralquilo se define como se indica lineas arriba "Aralquilsulfinilalquilo" comprende radicales aralquilsulfinilo

unidos a un radical alquilo, en donde alquilo se define como se indica líneas arriba

El termino "aralquilsulfonilo" comprende radicales aralquilo unidos a un radical sulfonilo, en donde aralquilo se define como se indica líneas arriba "Aralquilsulfonilalquilo" comprende radicales aralquilsulfonilo unidos a un radical alquilo, en donde alquilo se define como se indica líneas arriba

El termino "cicloalquilo" comprende radicales que tienen de tres a 15 atomos de carbono Los radicales cicloalquilo de mayor preferencia son radicales "cicloalquilo inferior" tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo El termino cicloalquilo abarca radicales con de siete a 15 atomos de carbono y que tengan de dos a cuatro anillos Entre los ejemplos se incluyen radicales tales como norbornilo (por ejemplo, biciclo[2 2 1]heptilo) y adamantilo El termino "cicloalquilalquilo" comprende radicales cicloalquilo alquilo sustituido Los radicales cicloalquilalquilo de mayor preferencia son radicales "cicloalquilalquilo inferior" con radicales cicloalquilo unidos a radicales alquilo con uno a seis atomos de carbono Entre los ejemplos de esos radicales se incluye ciclohexilhexilo El termino "cicloalquenilo" comprende radicales que tienen tres a diez atomos de carbono y uno o mas enlaces dobles carbono-carbono Los radicales cicloalquenilo de mayor preferencia son radicales "cicloalquenilo inferior", con tres a siete atomos de carbono Entre los ejemplos se incluyen radicales tales como ciclobutenilo, ciclopentenilo,

ciclohexenilo y cicloheptenilo El termino "halocicloalquilo" comprende radicales en los que uno cualquiera o mas atomos de carbono cicloalquilo se sustituyen por halo como se define lineas arriba Los que se comprenden especificamente son radicales monohalocicloalquilo, dihalocicloalquilo y polihalocicloalquilo Por ejemplo, un radical monohalocicloalquilo puede tener un atomo de bromo, cloro o fluoro dentro del mismo Los radicales dihalo pueden tener dos o mas del mismo atomo halo o una combinacion de diferentes radicales halo, y los radicales polihalocicloalquilo pueden tener mas de dos de los mismos atomos halo o una combinacion de diferentes radicales halo Los radicales halocicloalquilo de mayor preferencia son radicales "halocicloalquilo inferior" con tres a cerca de ocho átomos de carbono Entre los ejemplos de dichos radicales halocicloalquilo se incluyen fluorociclopropilo difluorociclobutilo, trifluorociclopentilo, tetrafluorociclohexilo, y diclorociclopropilo El término "halocicloalquenilo' comprende radicales en los que uno o mas de los atomos de carbono cicloalquenilo se sustituyen por halo como se define lineas arriba Los radicales de mayor preferencia son monohalocicloalquenilo, dihalocicloalquenilo y polihalocicloalquenilo

El termino cicloalcoxi" abarca radicales cicloalquilo unidos a un radical oxi Ejemplos de esos radicales son ciclohexoxi y ciclopentoxi El termino "cicloalcoxialquilo" comprende tambien radicales alquilo con uno o mas radicales cicloalcoxi unidos al radical alquilo, o dicho en otras palabras, para formar radicales monocicloalcoxialquilo y

dicicloalcoxialquilo El ciclohexoxietilo se incluye entre los ejemplos de esos radicales Los radicales "cicloalcoxi" pueden sustituirse adicionalmente por uno o mas atomos halo, como por ejemplo, fluoro, cloro o bromo, para obtener radicales "halocicloalcoxi" y "halocicloalcoxialquilo'

El termino 'cicloalquilalcoxi" comprende radicales cicloalquilo unidos a un radical alcoxi Los ejemplos de esos radicales incluyen ciclohexilmetoxi y ciclopentilmetoxi

El termino 'cicloalqueniloxi" abarca radicales cicloalquenilo unidos a un radical oxi Entre los ejemplos de dichos radicales se incluyen ciclohexeniloxi y ciclopenteniloxi El termino "cicloalqueniloxialquilo" abarca tambien radicales alquilo con uno o más radicales cicloalqueniloxi unidos al radical alquilo, o dicho en otras palabras, para formar radicales monocicloalqueniloxialquilo y dicicloalqueniloxialquilo Entre los ejemplos de eso radicales se incluye ciclohexeniloxietilo Los radicales "cicloalqueniloxi' pueden sustituirse adicionalmente por uno o mas atomos halo, tales como fluoro, cloro o bromo, para obtener radicales "halocicloalqueniloxi" y "halocicloalqueniloxialquilo"

El termino radicales "cicloalquilenodioxi" indica radicales cicloalquileno que tienen por lo menos dos oxigenos enlazados a un grupo cicloalquileno simple Los ejemplos de radicales "alquilenodioxi" incluyen 1,2-dixociclohexileno

El termino 'cicloalquilsulfinilo" comprende radicales cicloalquilo unidos a un radical sulfinilo, en donde cicloalquilo se define como se indica lineas arriba 'Cicloalquilsulfinilalquilo" abarca radicales cicloalquilsulfinilo unidos a un radical alquilo, en el que alquilo se define como se indica lineas arriba El termino "cicloalquilsulfonilo" comprende radicales cicloalquilo unidos a un radical sulfonilo, en el que cicloalquilo se define como se indica lineas arriba "Cicloalquilsulfonilalquilo" comprende radicales cicloalquilsulfonilo unidos a un radical alquilo, en donde alquilo se define como se indica anteriormente

El termino "cicloalquilalcanoilo" comprende radicales en los que uno o mas atomos de carbono cicloalquilo se sustituyen por uno o mas radicales carbonilo como se define lineas arriba Los radicales monocarbonilcicloalquilo y dicarbonilcicloalquilo son los de mayor preferencia Entre los ejemplos de radicales monocarbonilcicloalquilo se incluyen ciclohexilcarbonilo, ciclohexilacetilo, y ciclopentilcarbonilo 1,2-dicarbonilciclohexano se incluye como ejemplo de radicales dicarbonilcicloalquilo

El termino alquiltio" comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez atomos de carbono, unido a un atomo bivalente de azufre Los radicales alquiltio mas preferidos son radicales "alquiltio inferior", con uno a seis atomos de carbono Un ejemplo de "alquiltio inferior ' es metiltio (CH_3-S-) Los radicales "alquiltio" pueden sustituirse adicionalmente por uno o mas atomos halo, tales como fluoro,

cloro o bromo, para obtener radicales "haloalquiltio" Entre los ejemplos de esos radicales se encuentran fluorometiltio, clorometiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, trifluoroetiltio, fluoroetiltio, tetrafluoroetiltio, pentafluoroetiltio, y fluoropropiltio

El termino amino arilo alquilo" indica radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado de uno a diez atomos de carbono, y un radical arilo, unidos ambos a un radical amino En los ejemplos se incluyen N-metil-4-metoxianilina, N-etil-4-metoxianilina, y N-metil-4-trifluorometoxianilina

Los terminos alquilamino indican "monoalquilamino" y "dialquilamino", con uno o dos radicales alquilo respectivamente, unidos a un radical amino

Los terminos arilamino denotan "monoarilamino" y "diarialmino" que contentan uno o dos radicales arilo, respectivamente, unidos a un radical amino Ejemplos de esos radicales son N-fenilamino y N-naftilamino

El termino "aralquilamino" comprende radicales aralquilo unidos a un radical amino, en el que aralquilo se define como se indica lineas arriba El termino aralquilamino indica "monoaralquilamino" y "diaralquilamino" que contengan uno o dos radicales aralquilo, respectivamente, unidos a un radical amino El termino aralquilamino adicionalmente denota "monoalquilamino monoaralquilo" conteniendo un radical aralquilo y un radical alquilo unidos a un radical amino

El termino "arilsulfinilo' indica radicales que contienen un radical arilo, como se define lineas arriba, unidos a un atomo bivalente S(O) El término "arilsulfinialquilo' denota radicales arilsulfinilo unidos a un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez atomos de carbono

El termino arilsulfonilo" comprende radicales arilo unidos a un radical sulfonilo, en el que arilo se define como se indica lineas arriba "Arilsulfonilalquilo' abarca radicales arilsulfonilo u nidos a un radical alquilo, en el que alquilo se define como se indica lineas arriba El termino "heteroarilsulfinilo comprende radicales que contienen un radical heteroarilo, como se define lineas arriba, unido a un atomo bivalente S(O) El termino "heteroarilsulfinilalquilo" indica radicales heteroarilsulfinilo unidos a un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono El termino "heteroarilsulfonilo" comprende radicales heteroarilo unidos a un radical sulfonilo, en el que heteroarilo se define como se indica lineas arriba "Heteroarilsulfonilalquilo" comprende radicales unidos a un radical sulfonilo, en el que heteroarilo se define como se indica líneas arriba "Heteroarilsulfonilalquilo" consta de radicales heteroarilsulfonilo unidos a un radical alquilo, en el que alquilo se define como se indica líneas arriba

El termino ' ariloxi" comprende radicales arilo como se define lineas arriba, unidos a un atomo de oxigeno Ejemplos de esos radicales incluyen fenoxi, 4-cloro-3-etilfenoxi, 4-cloro-3-metilfenoxi, 3-cloro-4-etilfenoxi, 3,4-diclorofenoxi, 4-metilfenoxi, 3-trifluorometoxifenoxi, 3-

trifluorometilfenoxi, 4-metilfenoxi, 3,4-dimetilfenoxi, 5-bromo-2-fluorofenoxi, 4-bromo-3-fluorofenoxi, 4-fluoro-3-metilfenoxi, 5,6,7,8-tetrahidronaftiloxi 3-isopropilfenoxi, 3-ciclopropilfenoxi, 3-etilfenoxi, 3-pentafluoroetilfenoxi, 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenoxi, y 4-tert-butilfenoxi

El termino aroilo" comprende radicales arilo, como se define lineas arriba, unidos a un radical carbonilo como se define lineas arriba Los ejemplos de esos radicales incluyen benzoilo y toluoilo

El termino ' aralcanoilo" abarca radicales aralquilo, como se define lineas arriba, unidos a un radical carbonilo, como se define líneas arriba Ejemplo de esos radicales incluyen por ejemplo, fenilacetilo

El termino ' aralcoxi" comprende radicales aralquilo conteniendo oxi, unidos a otros radicales a traves de un atomo de oxigeno Los radicales aralcoxi de mayor preferencia son "aralcoxi inferior", con radicales fenilo unidos a un radical alcoxi inferior, como se describe lineas arriba Ejemplo de tales radicales es benciloxi, 1-feniletoxi, 3-trifluorometoxibenciloxi, k3-trifluorometilbenciloxi, 3,5-difluorobenciloxi, 3-bromobenciloxi, 4-propilbenciloxi, 2-fluoro-3-trifluorometilbenciloxi, y 2-feniletoxi

El termino ariloxialquilo" comprende radicales ariloxi como se define lineas arriba unidos a un grupo alquilo Entre los ejemplos de esos radicales se incluye fenoximetilo

El termino haloariloxialquilo" comprende radicales ariloxialquilo, como se definen lineas arriba, en donde uno de cinco radicales halo se unen a un grupo ariloxi

El termino heteroaroilo' comprende radicales heteroarilo, como se definen lineas arriba Entre los ejemplos de tales radicales se incluyen furoilo y nicotinilo

El termino heteroaralcanoilo" comprende radicales heteroaralquilo, como se define en este documento Entre los ejemplos de esos radicales se incluyen por ejemplo, piridilacetilo y furilbutirilo

El termino 'heteroaralcoxi" abarca radicales heteroaralquilo conteniendo oxi, unidos a otros radicales a traves de un átomo de oxigeno Los radicales de mayor preferencia son los radicales "heteroaralcoxi inferior" que tienen radicales heteroarilo unidos a un radical alcoxi inferior, como se describe lineas arriba

El termino 'haloheteroariloxialquilo" comprende radicales heteroariloxialquilo, como se define lineas arriba, en los que de uno a cuatro radicales halo se unen a un grupo heteroariloxi

El termino 'heteroarilamino" comprende radicales heterociclilo, como se define lineas arriba, unidos a un grupo amino Entre los ejemplos de tales radicales se incluye piridilamino

El termino 'heteroarilaminoalquilo" abarca radicales hetercarilamino, como se define lineas arriba, unidos a un grupo alquilo Ejemplos de tales radicales es el piridilmetilamino

El termino 'heteroarilaminoalquilo" comprende radicales heterociclilo, como se define lineas arriba, unidos a un grupo oxi Los ejemplos de esos radicales incluyen 2-tiofeniloxi, 2-pirimidiloxi, 2-piridiloxi, 3-piridiloxi, y 4-piridiloxi

El termino heteroariloxialquilo" comprende radicales heteroariloxi, como se define lineas arriba, unidos a un grupo alquilo Ejemplos de tales radicales incluyen 2-piridiloximetilo, 3-piridiloxietilo, y 4-piridiloximetilo

El termino ariltio" comprende radicales arilo, como se define lineas arriba, unidos a un atomo de azufre Ejemplos de esos radicales incluyen feniltio

El termino 'ariltioalquilo" abarca radicales ariltio, como se define anteriormente, unidos a un grupo alquilo Feniltiometilo es uno de los ejemplos de tales radicales

El termino "alquiltioalquilo" comprende radicales alquiltio, como se define lineas arriba unidos a un grupo alquilo Entre los ejemplos de esos radicales se encuentra metiltiometilo El termino "alcoxialquilo" abarca radicales alcoxi, como se define anteriormente, unidos a un grupo alquilo Los ejemplos de esos radicales incluyen metoximetilo

El termino carbonilo" denota un radical carbono con dos de los cuatro enlaces covalentes compartidos con un átomo de oxigeno El termino "carboxi" comprende un radical hidroxi, como se define lineas arriba, unido a uno de dos enlaces no compartidos en un grupo carbonilo El término "carboxamida" abarca radicales amino, monoalquilamino, dialquilamino,

monocicloalquilamino, alquilcicloalquilamino, y dicicloalquilamino, unido cada uno a dos enlaces no compartidos en un grupo carbonilo El término "carboxamidoalquilo" comprende radicales carboxamida, como se define líneas arriba, unidos a un grupo alquilo El término "carboxialquilo" abarca un radical carboxi, como se define anteriormente, unido a un grupo alquilo El termino 'carboalcoxi" comprende radicales alcoxi, como se define líneas arriba, unidos a uno de dos enlaces no compartidos en un grupo carbonilo El termino "carboaralcoxi' comprende radicales aralcoxi, como se define arriba, unidos a uno de dos enlaces no compartidos en un grupo carbonilo El termino "monocarboalcoxialquilo" consta de un radical carboalcoxi, como se define líneas arriba, unido a un grupo alquilo El termino "dicarboalcoxialquilo" comprende dos radicales carboalcoxi, como se define anteriormente, unidos a un grupo alquileno El termino "monocianoalquilo' comprende un radical ciano, como se define líneas arriba, unido a un grupo alquilo El termino "dicianoalquileno" consta de dos radicales ciano, como se define anteriormente, unidos a un grupo alquilo El termino carboalcoxicianoalquilo" comprende un radical ciano, como se define antes, unido a un grupo carboalcoxialquilo

El termino acilo", solo o en combinación con otros, significa un grupo carbonilo o tionocarbonilo enlazado a un radical seleccionado de, por ejemplo hidruro, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, aralquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, aralcoxi ariltio, y alquiltioalquilo Los ejemplos de "arilo" son formilo, acetilo, benzoilo, trifluoroacetilo, ftaloilo, malonilo, nicotinilo, y similares El termino "haloalcanoilo" comprende uno o mas radicales halo, como se define en este documento, unidos a un radical alcanoilo, segun se define anteriormente Entres los ejemplos de tales radicales incluyen, por ejemplo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, bromopropanoilo, y heptafluorobutanoilo

El termino fosfono" abarca un fósforo pentavalente unido con dos enlaces covalentes a un radical oxigeno El termino "dialcoxifosfono" denota dos radicales alcoxi, como se define lineas arriba, unidos a un radical fosfono con dos enlaces covalentes El termino "diaralcoxifosfono" indica dos radicales aralcoxi, como se define lineas arriba, unidos a un radical fosfono con dos enlaces covalentes El termino "dialcoxifosfonoalquilo' indica radicales dialcoxifosfono, como se define lineas arriba, unidos a un radical alquilo El termino "diaralcoxifosfonoalquilo" indica radicales diaralcoxifosfono, como se define lineas arriba, unidos a un radical alquilo

El termino amino" indica un atomo de nitrogeno que contiene dos sustituyentes como por ejemplo, hidroxi o alquilo, y que tiene un enlace covalente disponible para enlace a un atomo simple, como puede ser carbono Los ejemplos de dichos radicales amino incluyen, $-NH_2$, $-NHCH_3$-NHOH, y $NHOCH_3$ El termino "imino" indica un atomo de nitrógeno que

contiene un sustituyente como por ejemplo, hidruro, hidroxi o alquilo, y tiene dos enlaces covalentes disponibles para enlace a un átomo simple, como puede ser carbono Los ejemplos de dichos radicales imino incluyen, por ejemplo, =NH =NCH_3 =NOH, y =NO_3 El termino "carbonilo imino indica un radical carbono con dos de los cuatro sitios de enlace covalente compartidos con un grupo imino Entre los ejemplos de tales radicales carbonilo imino se incluyen, por ejemplo C=NH, C=NCH_3, C=NOH, y C=$NOCH_3$ El termino "carbonilo imino" denota un radical carbono con dos de los cuatro sitios de enlace covalente compartidos con un grupo imino Los ejemplos de dichos radicales carbonilo imino incluyen, por ejemplo, C=NH, C= NCH_3, C=NOH, y C=$NOCH_3$ El termino "amidino" comprende un grupo amino sustituido o no sustituido enlazado a uno de dos enlaces disponibles de un radical iminocarbonilo Ejemplos de tales radicales amidino incluyen, por ejemplo, NH_2-C=NH, NH_2-C=NCH_3, NH_2-C=$NOCH_3$, y CH_3NH-C=NOH El termino "guanidino" denota un grupo amidino enlazado a un grupo amino como se define lineas arriba, en donde dicho grupo amino puede enlazarse a un tercer grupo Los ejemplos de dichos radicales guanidino incluyen, por ejemplo, NH_2-C(NH)-NH-, NH_2-C(NCH_3)-CH-, NH-C($NOCH_3$)-NH-, y CH_3NH-C(NOH)-NH

El termino sulfonio" indica un atomo de azufre trivalente cargado positivamente, en donde dicho azufre se sustituye por tres grupos con base de carbono, como por ejemplo alquilo, alquenilo, aralquilo, o arilo El termino "sulfonio dialquilo" denota un grupo sulfonio en el que dicho

azufre se sustituye por dos grupos alquilo Los ejemplos de esos radicales dialquilsulfonio incluyen, por ejemplo, $(CH_3)_2S^+$- El termino "alquilo sulfonio dialquilo' indica un grupo sulfonio dialquilo, donde dicho grupo esta enlazado a un enlace de un grupo alquileno, como se define lineas arriba Los ejemplos de dichos radicales dialquilsulfonioalquilo incluye $(CH_3)_2S^+$-CH_2CH_2-

El termino 'fosfonio" indica un atomo de fosforo tetravalente positivamente cargado, donde dicho fósforo se sustituye por cuatro grupos con base de carbono como por ejemplo, alquilo, alquenilo, aralquilo, o arilo El termino "fosfonio trialquilo" indica un grupo fosfonio, donde fosforo se sustituye por tres grupos alquilo Los ejemplos de dichos radicales trialquilfosfonio incluyen, por ejemplo, $(CH_3)_3P^+$-

Tales grupos 'alquilo", "alquenilo", "alquenilo", "alcanoilo", "alquileno", 'alquenileno", "hidroxialquilo", "haloalquilo", "haloalquileno", 'haloalquenilo", "alcoxi", "alqueniloxi", "alqueniloxialquilo', 'alcoxialquilo", "arilo", "perhaloarilo", "haloalcoxi", "haloalcoxialquilo', "haloalqueniloxi", "haloalqueniloxialquilo", "alquilenodioxi', 'heterociclilo", "heteroarilo", hidroxihaloalquilo", "alquilsulfonilo", 'haloalquilsulfonilo", "alquilsulfonilalquilo", "haloalquilsulfonilalquilo", "alquilsulfinilo", "alquilsulfinilalquilo", "haloalquilsulfinilalquilo", "aralquilo", "heteroaralquilo", "perhaloaralquilo" "aralquilsulfonilo", "aralquilsulfonilalquilo", "aralquilsulfinilo", "aralquilsulfinilalquilo", "cicloalquilo",

"cicloalquilalcanoilo", 'cicloalquilalquilo", "cicloalquenilo", "halocicloalquilo" "halocicloalquenilo", "cicloalquilsulfinilo", "cicloalquilsulfinilalquilo", "cicloalquilsulfonilo", "cicloalquilsulfonilalquilo", "cicloalcoxi", "cicloalcoxialquilo", "cicloalquilalcoxi" "cicloalqueniloxi", "cicloalqueniloxialquilo", "cicloalquilenodioxi' "halocicloalcoxi", "halocicloalcoxialquilo", "halocicloalqueniloxi", "halocicloalqueniloxialquilo", "alquiltio", "haloalquiltio", 'alquilsulfinilo", "amino", "oxi", "tio", "alquilamino", "arilamino", aralquilamino', "arilsulfinilo", "arilsulfinilalquilo", "arilsulfonilo", "arilsulfonilalquilo", "heteroarilsulfinilo", "heteroarilsulfinilalquilo", "heteroarilsulfonilo", "heteroarilsulfonilalquilo", "heteroarilamino' 'heteroarilaminoalquilo", "heteroariloxi", "heteroariloxialquilo', "ariloxi", "aroilo", "aralcanoilo", "aralcoxi", "ariloxialquilo", 'haloariloxialquilo", "heteroaroilo", "heteroaralcanoilo", "heteroaralcoxi', 'heteroaralcoxialquilo", "ariltio", "ariltioalquilo", "alcoxialquilo", acilo", "amidino", "guanidino", "dialquilsulfonio", "trialquilfosfonio" y 'dialquilsulfonioalquilo", definidos lineas arriba, opcionalmente pueden tener 1 o mas sustituyentes no-hidruro, como por ejemplo, amidino, guanidino, dialquilsulfonio, trialquilfosfonio, dialquilsulfonioalquilo, perhaloaralquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfinilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfinilalquilo cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo,

heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroarilaminoalquilo, heteroariloxi, heteroariloxilalquilo, haloalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalqueniloxialquilo, cicloalquielenodioxi, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxi, halocicloalqueniloxialquilo, hidroxi, amino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfinilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, amidosulfonilo monoalquilo, amidosulfonilo dialquilo, monoarilamidosulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidosulfonilo, amidosulfonilo monoarilo monoalquilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, alcanoilo, alquenoílo, aroilo, heteroaroilo, heteroaralcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, alqueniloxialquilo, alquilenodioxi, haloalquilenodioxi, cicloalquilo, cicloalquilalcanoilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenilalquilo inferior, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo, hidroxiaralquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, hidroxiheteroalquilo, haloalcoxialquilo, arilo, aralquilo, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado,

heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, carboxialquilo, carboalcoxi, alcoxicarbonilo carboaralcoxi, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo ciano, carbohaloalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono, y diaralcoxifosfonoalquilo

El termino, espaciador" puede incluir un enlace covalente y una mitad lineal con un nucleo de 1 a 7 atomos contiguos El espaciador puede tener de 1 a 7 atomos de una cadena uni- o multivalente Las cadenas univalentes pueden constituirse por un radical seleccionado de =C(H)-, $=C(R^{2'})$-, -O-, -S-, -S(O)-, S(O)-, -NH-, $-N(R^{2a})$-, -N=, -CH(OH)-, =C(OH)-, $-CH(OR^{2a})$-, $=C(OR^{2'})$-, y -C(O)-, en donde R^{2a} se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxialquilo, perhaloaralquilo, heteroarilalquilo heteroariloxialquilo, heteroariltioalquilo, y heteroarilalquenilo Las cadenas multivalentes pueden constar de una cadena recta de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 atomos o una cadena recta de 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 atomos con una cadena lateral La cadena puede constituirse de uno o mas radicales seleccionados de alquileno inferior, alquenilo inferior -O-, -O-CH- -S-CH-, -CH CH-, etinilo, -CH=CH(OH)-,

$-OCH_2O-$, $-O(CH_2)_2O-$, $-NHCH_2-$ $-OCH(R^{2a})O-$,

$-O(CH_2CHR^{2a})O-$ $-OCF_2O-$ $-O(CF_2)_2O-$, -S- -S(O) , $-S(O)_2-$, -N(H) ,

-N(H)O-, $-N(R^{2a})O-$ $-N(R^{2a})-$ -C(O)- -C(O)NH-, $-C(O)NR^{2a}-$, -N=,

$-OCH_2-$ $-SCH_2-$, $S(O)CH_2-$, $CH_2C(O)-$, -CH(OH)-, =C(OH)- $-CH(OR^{2a})-$,

$=C(OR^{2a})-$, $S(O)_2CH_2$, and $-NR^{2a}CH_2-$ y muchos otros radicales definidos anteriormente o conocidos generalmente por los expertos en el arte Las cadenas laterales pueden incluir sustituyentes tales como uno o mas sustituyentes no-hidruro, como por ejemplo, amidino, guanidino, dialquilsulfonio trialquilfosfonio, dialquilsulfonioalquilo, perhaloaralquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfinilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, cicloalquilsulfinilo cicloalquilsulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroarilaminoalquilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, haloalquiltio, alcanoiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalqueniloxialquilo, cicloalquilenodioxi halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxi halocicloalqueniloxialquilo, hidroxi, amino, tio, nitro, alquilamino inferior alquiltio, alquiltioalquilo, arilaminoalquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinilo alquilsulfinilalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfinilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo haloalquilsulfinilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, amidosulfonilo monoalquilo, amidosulfonilo dialquilo, monoarilamidosulfonilo,

arilsulfonamido, diarialamidosulfonilo, amidosulfonilo monoarilo monoalquilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, alcanoilo, alquenoilo, aroilo, heteroaroilo, aralcanoílo, heteroaralcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, alqueniloxialquilo, alquilenodioxi, haloalquilenodioxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenilalquilo inferior, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, hidroxiaralquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, hidroxiheteroaralquilo, haloalcoxialquilo, arilo, aralquilo, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, carboxialquilo, carboalcoxi, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbohaloalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono, y diaralcoxifosfonoalquilo

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautomericas, geometricas o estereoisomericas La presente invención contempla todos esos compuestos, incluyendo isómeros cis- y transgeometricos, isomeros E y Z geometricos, enentiomeros R- y S-, diastereomeros, d-isomeros, l-isómeros, las mezclas racemicas y otras mezclas de los mismos, segun se adaptan al alcance de la invencion

Tambien se incluyen en la invención sales farmaceuticamente aceptables de formas tales como tautomérica, geometrica o estereoisomerica

Los terminos 'cis" y "trans" indican una forma de isomerismo geometrico en el que dos atomos de carbono conectados por un enlace doble, tendra cada uno un atomo de hidrogeno en el mismo lado del doble enlace ("cis") o en lados opuestos del doble enlace ("trans")

Algunos de los compuestos descritos contienen grupos alquenilo, y tienen por objeto incluir formas geometricas tanto cis como trans o "E" y "Z"

Algunos de los compuestos descritos contienen uno o mas estereocentros y tienen por objeto incluir formas R, S, y mezclas de R y S para cada estereocentro presente

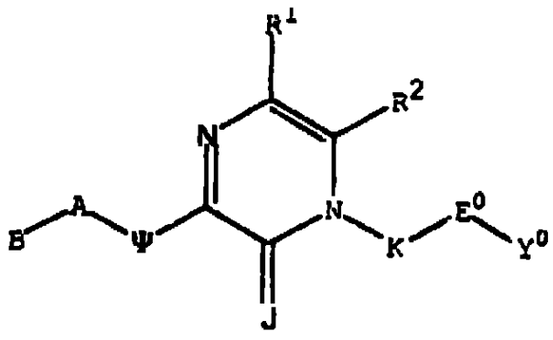
Algunos de los compuestos aqui descritos pueden contener uno o mas grupos cetonicos o aldehidicos, o una combinación de estos, ya sea solos o como parte de un sistema de anillo heterociclico Tales grupos carbonilo pueden existir en parte o principalmente en la forma "ceto", y parcialmente principalmente como una forma "enol" o mas de cada grupo de aldehido y de cetona presentes Compuestos de la presente invencion que tienen grupos carbonilo aldehidico o cetonico, tienen por objeto incluir formas tautomericas, tanto 'ceto" como "enol"

Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o mas grupos carbonilo amida, o combinaciones de ellos, solos o como parte de un sistema de anillo heterociclico Tales grupos carbonilo pueden existir en parte o principalmente en la forma "ceto", y en parte o principalmente como una o más formas "enol" de cada grupo amida

presènte Los compuestos de esta invencion que tienen grupos carbonilo amidicos tienen por objeto incluir las dos formas tautomericas "ceto" y "enol' Dichos grupos carbonilo amida pueden ser de tipo oxo (C=O) y tiono (C =S)

Algunos de los compuestos aqui descritos pueden contener uno o mas grupos imina o enamina o combinaciones de ellos Tales grupos pueden existir en parte o principalmente en la forma "imina", y en parte o principalmente como una o mas formas "enamina" de cada grupo presente Compuestos de la presente invencion que tienen tales grupos imina o enamina tienen por objeto incluir formas tautomericas tanto "imina" como "enamina"

La presente invencion comprende también un tratamiento y profilaxis en terapia anticoagulante para el tratamiento y prevencion de una variedad de estados trombotico incluyendo la enfermedad de arteria coronaria y enfermedad cerebrovascular en un sujeto, incluyendo la administracion de una cantidad terapeuticamente efectiva de un compuesto de la formula (I) al sujeto que presenta ese desorden



(I)

O una sal farmaceuticamente aceptable de la misma

Como una incorporacion adicional, los compuestos de la formula (I) de la presente invencion , o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable como se define lineas arriba, comprende un tratamiento y profilaxis de la enfermedad de arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular y otros desordenes relacionados con la cascada de coagulacion, incluyendo la administracion de una cantidad terapeuticamente efectiva de los compuestos de la formula (I) de la presente invención o una sal de la misma farmaceuticamente aceptable, al sujeto que presenta tales desordenes

Los compuestos de la presente invencion de formula (I), o una sal de los mismos farmaceuticamente aceptable, pueden utilizarse tambien siempre que se requiera inhibicion de la coagulacion de la sangre, como por ejemplo, para prevenir la coagulacion de sangre entera almacenada y para prevenir la coagulacion de otras muestras biologicas para experimentos o almacenamiento Estos inhibidores de la coagulacion presentados en la esta invencion pueden agregarse a o hacer contacto con sangre entera almacenada y con cualquier medio que contenga o se suponga que contiene factores de coagulacion del plasma, y en los que se desea inhibir la coagulacion de la sangre, por ejemplo cuando la sangre de un mamifero entra en contacto con el material seleccionado del grupo conformado por injertos vasculares stents, protesis ortopedicas, protesis cardiacas, y sistemas extracorporeos de circulacion

Los compuestos de la formula (I) pueden inhibir la actividad de las proteasas de serina relacionadas con la cascada de coagulacion, y por lo tanto podria utilizarse en la fabricación de un medicamento, un metodo para el tratamiento profilactico o terapeutico de enfermedades mediadas por proteasas de serina de la cascada de coagulacion, tales como inhibicion de la formacion de agrupaciones de plaquetas sanguíneas, inhibicion de la formacion de fibrina, inhibicion de la formacion de trombos, e inhibicion de la formacion de embolos en un mamífero, en la sangre, en productos de sangre, y en organos de los mamiferos Los compuestos pueden tambien utilizarse para tratar o prevenir angina inestable, angina refractaria, infarto al miocardio, ataques isquemicos pasajeros, fibrilacion auricular, ataque trombotico, ataque embolico, trombosis venosa profunda, coagulación intravascular diseminada, formacion ocular de fibrina, y reoclusion o restenosis de vasos recanalizados en un mamífero Los compuestos se pueden emplear tambien para estudiar el mecanismo de accion de las proteasas de serina de la cascada de coagulacion, para permitir el diseño de mejores inhibidores y el desarrollo de mejores metodos de prueba Los compuestos de la formula (I) serian tambien utiles en la prevencion de un accidente cerebrovascular (CVA, por sus siglas en ingles)

En la familia de los compuestos de la formula (I) se incluyen también las sales de los mismos, farmaceuticamente aceptables El termino "farmaceuticamente aceptable" comprende sales utilizadas comunmente para formar sales metalicas alcalinas y para formar sales de adicion de

acidos libres o bases libres La naturaleza de la sal no es importante, siempre que sea farmaceuticamente aceptable Las sales de adicion de acido farmaceuticamente aceptables de los compuestos de la formula (I) pueden prepararse de acido inorganico o de un ácido organico Ejemplos de tales acidos inorganicos son acido hidroclorico, hidrobromico, hidroyódico, nitrico, carbonico, sulfurico y fosforico Los acidos organicos apropiados pueden seleccionarse de las clases de acido orgánico alifatico, cicloalifatico, aromatico, aralifatico, heterociclico, carboxilico y sulfonico Ejemplos de los cuales son acido formico, acetico, propiónico, succinico, glicólico, gluconico, lactico malico, tartarico, citrico, ascorbico, glucoronico, maleico, fumarico piruvico, aspartico, glutamico, benzoico, antranilico, mesilico, salicilico, p-hidroxibenzoico, fenilacetico, mandelico, embonico (pamoico), metanosulfonico, etilsulfonico, bencenosulfonico, sulfanilico, estearico, ciclohexilaminosulfonico, algenico, y galacturonico Las sales de adicion de base farmaceuticamente aceptables de la formula (I) incluyen sales metalicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales organicas hechas de N-N'-dibencietilenoldiamina, colina, cloroprocaina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina Todas estas sales pueden prepararse con medios convencionales del compuesto correspondiente de la formula (I), al reaccionar, por ejemplo el acido o la base indicados con el compuesto de la formula (I)

La presentes invencion tambien comprende una composicion farmaceutica que contiene una cantidad terapeuticamente efectiva de un compuesto de la formula (I), en asociacion con por lo menos un portador, un coadyuvante o un diluyente farmaceuticamente aceptable Las composiciones farmaceuticas de la presente invencion pueden comprenden los compuestos activos de la formula (I) asociados con uno o más portadores y/o diluyentes y/o coadyuvantes no toxicos aceptables farmaceuticamente (denominados en este documento y colectivamente como materiales 'portadores"), y si se desea, otros ingredientes activos Los compuestos activos de la presente invencion pueden administrarse por cualquier via apropiada, de preferencia en la forma de una composicion farmaceutica adaptada para cada via en especial, y en una dosis efectiva para cada tratamiento en particular

Los compuestos activos y las composiciones pueden, por ejemplo, administrarse poi via oral, intravascular, intraperitoneal, subcutanea, intramuscular, ocular, o topica Para tratar la acumulacion ocular de fibrina, los compuestos deben administrarse intraocular o topicamente, asi como por via oral o parenteral

Los compuestos pueden administrarse en forma de una inyeccion depot o preparacion para implante, la cual debe formularse en una tal manera que permita la liberacion sostenida del ingrediente activo El ingrediente activo puede comprimirse en pildoras o cilindros pequeños, e implantarse por via subcutanea o intramuscular, como inyecciones

localizadas o implantes Los implantes pueden utilizar materiales inertes tales como polimeros biodegradables o silicona sintetica, por ejemplo, Silastic, caucho de silicona u otros polimeros que contengan silicio

Tambien pueden darse los compuestos en forma de sistemas de administracion de liposomas, como por ejemplo, pequeñas vesiculas unilaminares, vesiculas grandes unilaminares, y vesiculas de multilaminares Los liposomas pueden formarse de una variedad de fosfolipidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas

Los compuestos tambien pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales a manera de portadores individuales, a los que se unen las moleculas de los compuestos Los compuestos también pueden acoplarse con polimeros solubles como portadores de la droga objetivo Tales polimeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolimero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol, o polietilenoxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo Ademas, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polimeros biodegradables utiles para lograr controlar la administración de una droga, por ejemplo, acido polilactico, acido poliglicolico, copolimeros de acido butírico polihidroxi, poliortoesteres, poliacetalos, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolimeros de enlace cruzado o copolimeros de hidrogels del bloque anfitpatico.

Para administracion oral, la composicion farmaceutica puede ser, por ejemplo en forma de tabletas, capsulas (cada una de las cuales incluye

formulaciones para liberacion sostenida o de tiempo), pildoras, polvos, granulos, elixires tinturas, suspensiones, liquidos incluyendo jarabes y emulsiones De preferencia, la composicion farmaceutica se hace en la forma de una unidad dosificada que contenga una cantidad particular del ingrediente activo Las tabletas o capsulas son un ejemplo de tales unidades dosificadas El ingrediente activo tambien puede administrarse en forma de inyectado, como una composicion en la que, por ejemplo puede emplearse solucion salina, dextrosa o agua como un portador adecuado

La cantidad de compuestos terapéuticamente activos que se administran y el regimen de dosificacion empleados para tratar una enfermedad, con los compuestos y/o composiciones de esta invencion depende de una diversidad de factores, entre los que se incluyen la edad, peso, sexo y estado medico del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la via y frecuencia de administracion, y el compuesto especifico empleado, por los cuales puede variar ampliamente la cantidad en cuestion

Las composiciones farmaceuticas pueden contener ingredientes activos en el rango de 0 1 a 2000 mg, y mucho mejor aun si están dentro del rango de aproximadamente 0 5 a 500 mg Una dosis diaria de cerca de 0 01 a 100 mg/kg de peso corporal, y de preferencia entre alrededor de 0 5 y mas o menos 20 mg/kg de peso, puede ser apropiada La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis por dia

Los compuestos pueden formularse en forma de unguento o crema topica, o en supositorio, conteniendo una cantidad total de ingredientes

activos de, por ejemplo, 0 075 a 30% peso/peso, de preferencia 0 2 a 20% peso/peso, y mucho mejor aun 0 4 a 15% peso/peso Cuando se formula como unguento, los ingredientes activos pueden emplearse ya sea con una base de parafina o miscible con agua

En forma alterna, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con base de aceite en agua Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por lo menos 20% peso/peso de un alcohol polihidrico, como por ejemplo glicol propileno, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, glicol polietileno, y mezclas de ellos La forma deseable de formulacion topica debe incluir un compuesto que aumente la absorcion o penetracion del ingrediente activo a traves de la piel u otras areas afectadas Los ejemplos de tales auxiliares de la penetración incluyen sulfoxido de dimetilo y analogos relacionados Los compuestos de esta invencion pueden administrarse tambien mediante un dispositivo transdermico De preferencia, la administracion topica se lograra utilizando un parche, ya sea del tipo deposito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida En cualquiera de los casos, el agente activo se libera continuamente del deposito o microcapsulas a traves de una membrana al adhesivo permeable del agente activo, que esta en contacto con la piel o la mucosa del receptor Si el agente activo se absorbe a traves de la piel, se administra al receptor un flujo controlado y predeterminado del agente activo En el caso de microcapsulas, el agente encapsulante puede funcionar tambien como la membrana

La fase aceitosa de las emulsiones de esta invencion puede constituirse con ingredientes conocidos y en forma también conocida Mientras que la fase puede comprender meramente un emulsificador, tambien puede llevar una mezcla de por lo menos un emulsificador con una grasa o un aceite o con ambos De preferencia, se incluye un emulsificador hidrofilico junto con uno lipofilico que actua como estabilizador Es preferible incluir ambos, un aceite y una grasa Juntos, el(los) emulsificador(es) con o sin estabilizador(es) forman lo que se conoce como cera emulsificadora, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la base emulsificadora del unguento, que forma la fase aceitosa dispersa de las formulaciones en crema Los emulsificadores y los estabilizadores de la emulsion apropiados para su empleo en la formulacion de la presente invencion incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearilo, alcohol miristilo, monoestearato glicerilo, y sulfato laurilo de sodio, entre otros

La eleccion de los aceites y grasas adecuados para la formulación se basa en el logro de las propiedades cosméticas deseadas, debido a que la solubilidad del compuesto activo en la mayoria de los aceites que probablemente se utiliza en formulaciones de emulsiones farmaceuticas, es muy baja Por lo tanto, de preferencia la crema debera ser un producto no grasoso, que no manche y sea lavable, con una consistencia adecuada para evitar el escurrimiento de los tubos u otros contenedores Pueden utilizarse esteres de cadena recta o ramificada, monoalquilo o dibasicos, como por ejemplo, diisoadipato, estearato isocetilo, diester glicol propileno de acidos

grasos de coco, miristato isopropilo, oleato decilo, palmitato isopropilo, estearato butilo, palmitato 2-etilhexico, o una mezcla de esteres de cadena ramificada Estos pueden utilizarse solos o en combinacion, dependiendo de las propiedades requeridas De forma alterna, pueden utilizarse lipidos de alto punto de fusion tales como la parafina blanca suave y/o la parafina liquida u otros aceites minerales

Para fines terapeuticos, los compuestos de la presente invencion se combinan generalmente con uno o mas coadyuvantes apropiados para la via de administracion indicada Si se administran *per os* (por la boca), los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sucrosa, almidon en polvo, esteres de celulosa de acidos alcanoicos, esteres de celulosa alquilo, talco, acido estearico, estearato de magnesio, oxido de magnesio, sales de sodio y calcio de acidos fosforicos y sulfuricos, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinilo, y moldeado luego en tabletas o capsulas para una administracion conveniente Tales capsulas o tabletas pueden contener una formulacion de liberacion controlada, como puede disponerse en un compuesto activo de dispersión en celulosa hidroxipropilmetilo Las formulaciones para administracion parenteral pueden ser en forma de soluciones para inyecciones estéril isotonicas acuosas y no acuosas o en forma de suspensiones Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse con polvos o granulos esterilizados que tengan uno o mas de los portadores o diluyentes mencionados para la utilizacion en las formulaciones para administracion oral Los compuestos

pueden disolverse en agua, glicol polietileno, glicol propileno, etanol, aceite de maiz, aceite de semilla de algodon, aceite de mani, aceite de ajonjoli, alcohol bencilo, cloruro de sodio, y/o varios amortiguadores Otros coadyuvantes y modos de administracion son ampliamente conocidos en el arte farmaceutico

En la practica de los metodos de la presente invención para el tratamiento y prevencion de una variedad de estados tromboticos, incluyendo enfermedad de arteria coronaria y cerebrovascular, los compuestos y composiciones farmaceuticos de la invencion se administran solos o uno con otro en combinacion, o en combinacion con otros agentes terapeuticos o de diagnostico in vivo Los inhibidores de cascada de la presente invencion pueden tambien administrarse con agentes antiplaquetarios de agregacion, incluyendo, pero sin limitarse a ticlopidina o clopidrogel, antagonistas receptores de fibrinogeno (por ejemplo, para tratar o prevenir angina inestable, o para prevenir reoclusion despues de una angioplastia y restenosis), anticoagulantes tales como aspirina warfarina o heparinas, agentes trombolíticos tales como activadores plasminogeno o estreptocinasa para lograr efectos sinergicos en el tratamiento de varias patologias, agentes reducidores de lipidos, incluyendo antihipercolesterolemicos (por ejemplo, inhibidores de reductasa HMG CoA tales como mevastatina, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, y fluvastatina, inhibidores de sintatasa HMG CoA, etc), drogas antidiabeticas, u otros agentes cardiovasculares (diureticos en asa,

diuretic os tipo tiacida, nitratos, antagonistas de aldosterona (por ejemplo, espironolatona y epoximexiloerenona), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, ACE), antagonistas receptores de angiotensina II, betabloqueadores, antiarritmicos, agentes antihipertensores y bloqueadores del canal de calcio) para tratar o prevenir la aterosclerosis Por ejemplo, un paciente que sufre de enfermedad de arteria coronaria, y los pacientes sujetos a procedimientos de angioplastia, se beneficiarian de la coadministracion de antagonistas receptores de fibrinogeno e inhibidores de la cascada de coagulacion de la presente invencion Asi mismo, los inhibidores de la cascada de coagulacion podrian aumentar la eficiencia de la reperfusion trombolitica mediada por activador plasminogeno de los tejidos

Las dosis habituales de inhibidores de la cascada de coagulacion de la presente invencion con otros agentes antiplaquetarios apropiados, agentes anticoagulantes, agentes terapeuticos cardiovasculares, o agentes trombol iticos, pueden ser las mismas de las dosis de inhibidores de la cascada de coagulacion administradas sin la coadministración de agentes antiplaquetarios adicionales, agentes anticoagulantes, agentes terapeuticos cardiovasculares, o agentes trombol iticos, o pueden ser sustancialmente menores que las dosis de inhibidores de la cascada de coagulacion administrada sin coadministracion de agentes antiplaquetarios, agentes anticoagulantes agentes terapeuticos cardiovasculares, o agentes

trombolíticos adicionales, dependiendo de las necesidades terapeuticas de un paciente

Todas las referencias mencionadas se han incorporado por referencia, como si hubiesen sido escritas aqui

No obstante esta invencion se ha descrito con relación a incorporaciones especificas, los detalles de estas incorporaciones no deberan interpretarse como limitaciones Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar la presente invencion y no tienen la intención de limitar su alcance Sin mas elaboracion, se cree que una persona experta en el arte puede hacer uso de la presente invención hasta sus máximas posibilidades, si utiliza las descripciones anteriores En consecuencia, las incorporaciones especificas preferidas siguientes deberan interpretarse como meramente ilustrativas y en ningun caso, como limitantes del resto de la revelacion Tambien se contemplan los compuestos que contienen multiples variaciones de las modificaciones estructurales ilustradas en los esquemas o en los Ejemplos siguientes Aquellos expertos en el arte, facilmente entenderan que pueden emplearse variaciones conocidas de los estados y procesos de los siguientes procedimientos preparativos, para la elaboracion de estos compuestos

Una persona versada en el arte puede utilizar estos metodos genericos para preparar los siguientes ejemplos especificos, los cuales se han caracterizado o pueden caracterizarse en forma apropiada por ^{1}H NMR, espectrometria de masas, composicion elemental, y procedimientos

similares Estos compuestos se han formado tambien in vivo Los siguientes ejemplos contienen descripciones detalladas de los metodos de preparacion de los compuestos de la formula (I) Esas descripciones detalladas caen dentro del alcance de y se presentan para fines ilustrativos, y no pretenden ser una restriccion del alcance la invencion Todas las partes por peso y temperaturas son grados centigrados, a menos que se indique lo contrario

Las siguientes secuencias sinteticas generales son utiles para hacer la presente invencion Las abreviaciones empleadas en los esquemas y tablas incluyen "AA' representa aminoacidos, "AcCN" representa acetonitrilo, "AcOH' representa acido acetico, "BINAP" representa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, "BnOH" representa alcohol bencilo, "BnCHO" representa 2-feniletanal, "$BnSO_2$ representa cloruro bencilsulfonilo, "Boc" representa tert-butiloxicarbonilo, "BOP" representa benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino), "bu" representa butilo, "dba" representa acetona dibencilideno, "DCC" representa 1-3-diciclohexilcarbodiimida, "DCM" representa cloruro metileno o diclorometano, 'DIBAH" o "DIBAL" representa hidruro diisobutalaluminio, DMF" representa dimetilfomamido, "DMSO" representa sulfoxido de dimetilo, "DPPA" representa azida difenilfosforilo, "EDC" representa clorhidrato 1,[3-(dimetilamino)propilo]-3-etilcarbodiimido, 'Ex No" representa Ejemplo Numero, "Fmoc" representa 9-fluorenilmetoxicarbonilo, "HOBt" representa hidroxibenzoltriazol 'LDA" representa diisopropilamido de litio, "MV"

representa peso molecular, "NMM" representa N-metilmorfolina, "Ph" representa fenilo o arilo, "PHTH" representa un grupo ftaloilo, "pnZ" representa 4-nitrobenciloxi-carbonilo, "PTC" representa un catalizador para transferencia de fase, 'py" representa piridina, "RNH_2 representa una amina organica primaria , "p-TsOH" representa acido paratolueno sulfonico, "TBAF" representa fluoruro tetrabutilamonio, "TBTU" representa 2-(1H-benzotriozol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametil uronio tetrafluoroborato, "TEA" representa trietilamina, "TFA" representa acido trifluoroacetico, "THF" representa tetrahidrofurano, "TMS" representa trimetilsilil, "TMSCN" representa cianuro trimetilsilil, y "Cbz"" o "Z" representa benciloxicarbonilo

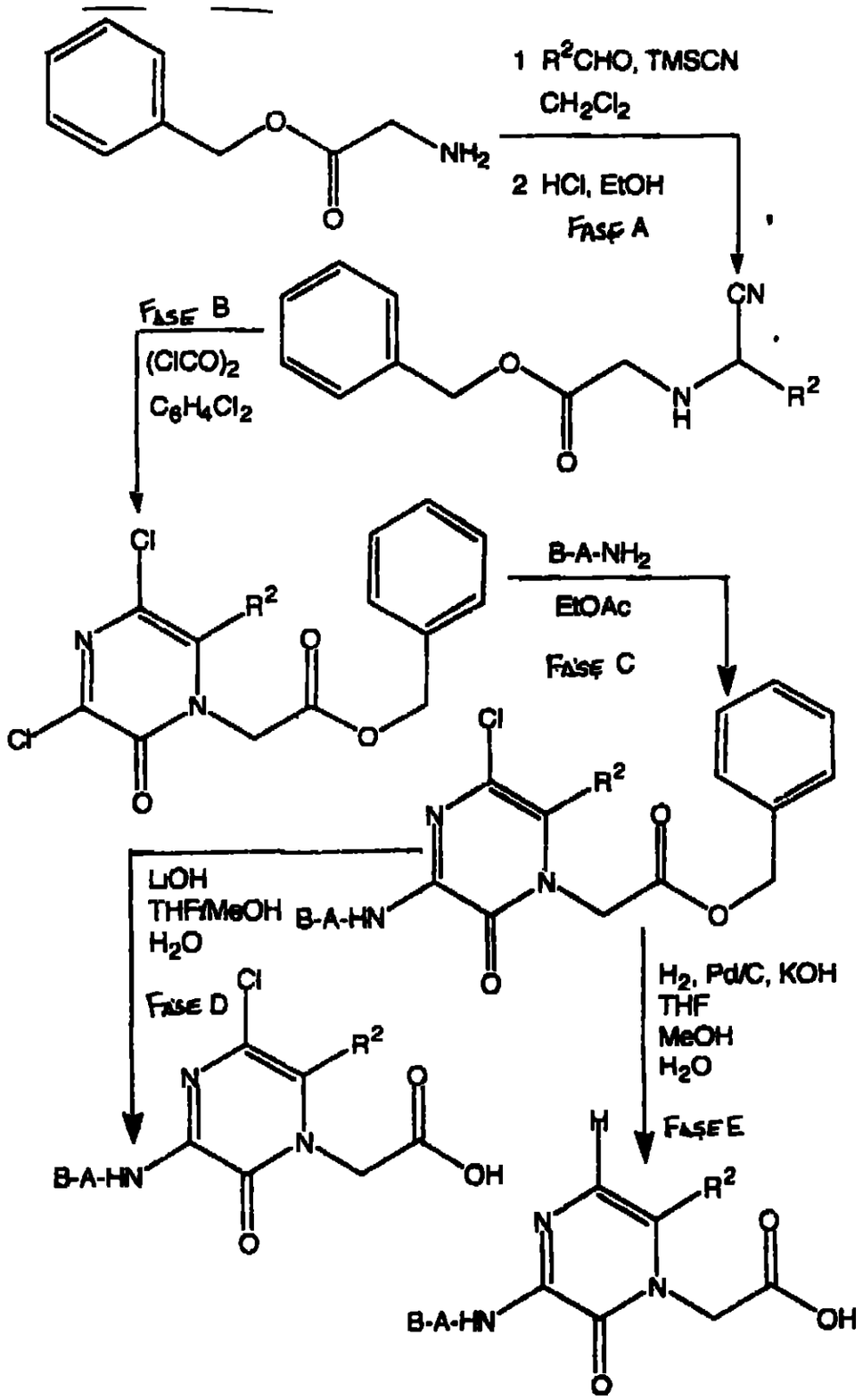
PROCEDIMIENTOS SINTETICOS GENERALES Y EJEMPLOS ESPECÍFICOS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes procedimientos y Esquemas presentados a continuacion

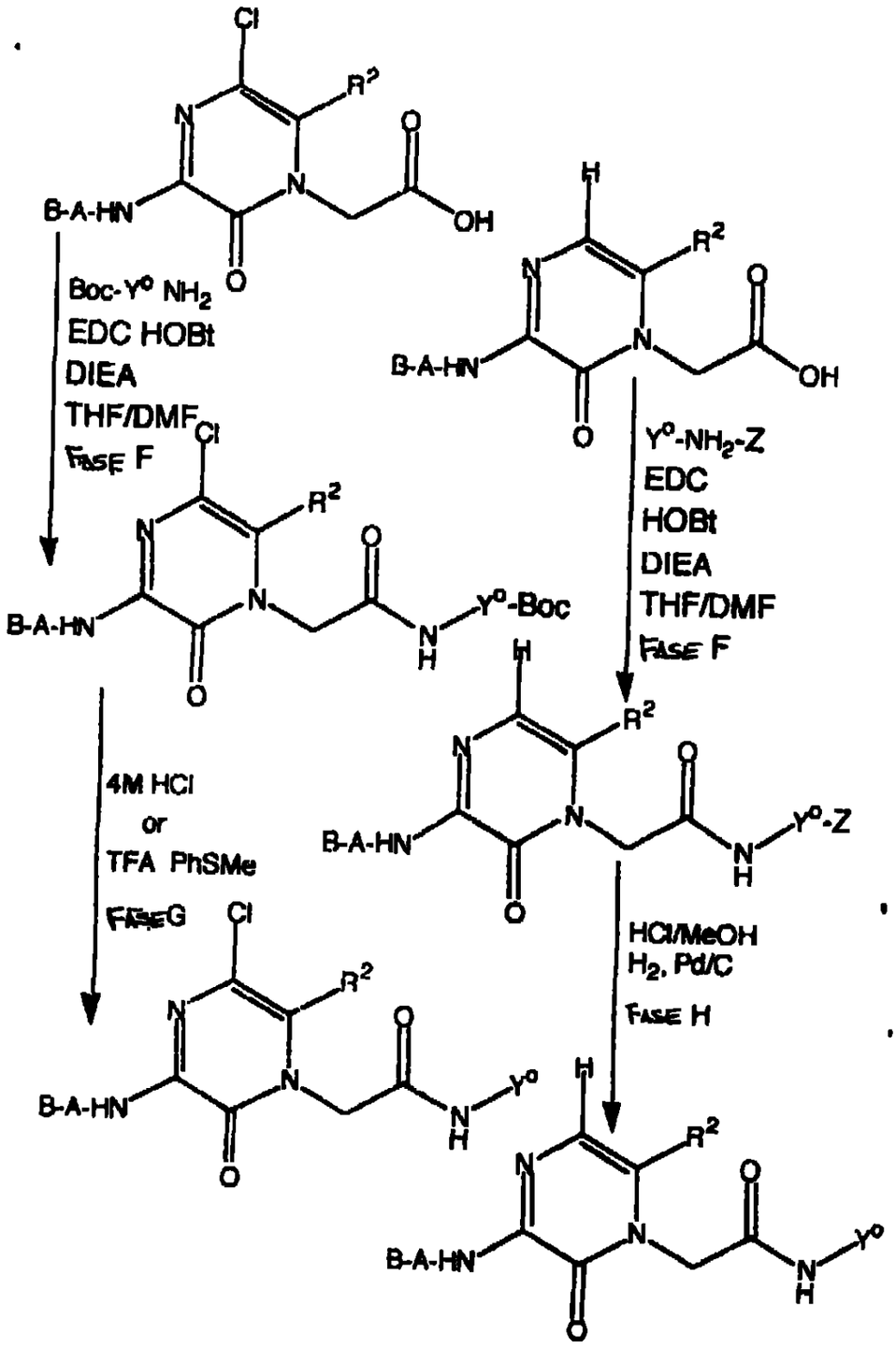
El enfoque sintetico general para pirazinonas sustituidas se muestra en los **Esquemas 1 y 2** El tratamiento de glicina bencilo bajo las

condiciones de la reaccion de Strecker, seguido por ciclocondensacion con cloruro oxalilo proporciona el nucleo heterociclico de la pirazinona con un ester de acido acetico en N-1 Al calentar una solución de la pirazinona en acetato etilo, en presencia de exceso de amina tiene como resultado el desplazamiento nucleofilico del atomo de cloro C-3 por la amina El revolver la pirazinona sustituida en presencia de hidroxido de litio resulta en el desenmascaramiento del grupo acido funcional De forma alterna, el tratamiento de la pirazinona con hidroxido de potasio y paladio catalitico en carbono bajo una atmosfera de hidrogeno resulta en la descloración reductiva del atomo de cloruro C-5, asi como en el desenmascaramiento del grupo funcional acido Estos acidos se acoplan luego con varias aminas en condiciones estandar de acoplamiento de peptido Generalmente estas amina son multifuncionales, y se introducen en una forma protegida La eliminación de estos grupos protectores en cualquiera de las diversas formas, proporciona los compuestos para su seleccion Estos esquemas sinteticos se explican en ejemplos especificos revelados en este documento

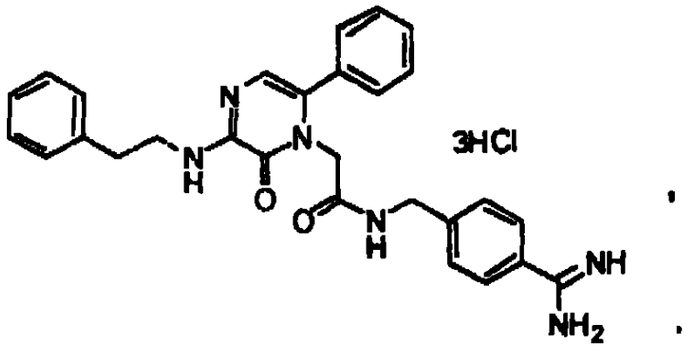
Esquema 1 Síntesis general de pirazinona



Esquema 2 síntesis general de pirazinona (continuacion)



Ejemplo 1



Se lavo una solucion de clorhidrato de glicina bencilica (78 00 g, 386 8 mmoles) en 1 2 l de acetato etilico, con salmuera y Na_2CO_3 (1 1,3 x l) La solucion organica ($MgSO_4$) se seco, filtro y concentro El aceite color amarillo palido se coloco a alto vacio durante aproximadamente 15 minutos para eliminar el solvente residual Luego se diluyo el aceite amarillo con 137 0 ml de diclorometano (2 82 M) y lentamente se agrego benzaldehido (39 30 ml 386 6 mmoles) con una jeringa a temperatura ambiente La reaccion se vuelve ligeramente exotérmica y turbia Luego se agrego a la mezcla nitrilo trimetilsililo (51 60 ml, 386 9 mmoles) en goteo por medio de una jeringa durante 10 minutos, al termino de los cuales ocurre una ligera exotermia y la reaccion se aclara y adquiere un tono cafe claro Se agito la reaccion durante 4 horas a temperatura ambiente Entonces se concentro la mezcla de la reaccion bajo una presion reducida Se diluyo el aceite color cafe resultante con acetato etilico (500 0 ml), se lavo con salmuera (3 x 150 ml) se seco ($MgSO_4$), y se concentro para obtener un aceite amarillo El aceite se diluyo con acetato etilico (80 ml) y se le agrego 9 9 M HCl (406 4 mmoles) en etanol (preparado mediante adición de 28 90 ml de cloruro

acetilico a 41 0 ml de etanol frio) Al terminar lo anterior se forma exotermicamente un precipitado blanco El precipitado se recolectó mediante filtracion se lavo con eter etilico, y se seco, lo cual produjo con un rendimiento del 35% bencil-N-(cianobencilo)clorhidrato de glicina puro (EX-1A) ^{1}H NMR (300 MHz DMSO) δ 9 13-9 00 (br s, 1H) 7 68 7 60 (m 2H), 7 55-7.32 (m, 8H) 5 70 (s, 1H) 5 19 (s, 2H), 3 81 (d, J = 5 4 Hz 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) d 168 6 136 1, 130 7, 129 78, 129 49, 129 17 128 99, 128 92, 127 10, 67 3 51 7, 47 1,

HRMS (ES) calculado para $C^{17}H^{17}N^2O^2$ 281 1290, obtenido 281 1311

A cloruro oxalilo (47 50 ml, 544 5 mmoles) se agrego una suspension de bencil-N-(1-cianobencilo)clorhidrato de glicina (EX-1A) (42 90 g, 135 4 mmoles) en 135 0 ml de 1,2-diclorobenceno seco (1 0 m), agitando a temperatura ambiente Se calento la suspension color cafe claro a 100°C durante aproximadamente 18 horas Al terminar el calentamiento de la mezcla a 100°C, esta se torno homogenea, de color cafe oscuro con HCl gaseoso en evolucion Se dejo enfriar la reacción a temperatura ambiente y se eliminaron los volatiles a presion reducida La solucion restante se paso a traves de una columna de gel de silice (lavado con 1 l de hexano, seguido por 2 l acetato y hexanos etilicos al 50%) La concentracion de la solucion dio un solido cafe oscuro El producto crudo se purifico mediante MPLC (lavado con 1 l de hexano al 25% de acetato y hexanos etilicos) para dar 1-benciloxicarbonilmetil-3 5-dicloro-6-fenilpirazinona (EX-1B) con un rendimiento del 60% en forma de solido amarillo 1H NMR (300 MHz,

200
199

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 58-7 37 (m, 6H), 7 31-7 26 (m, 4H), 5 18 (s, 2H), 4 53 (s, 2H) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166 4, 152 4, 146 0, 138.3 134 9 131 1 130 0, 129 8, 129 1, 129 0, 128 8 124 3, 68 2 49 5,

HRMS (ES) calculado para $C_{19}H_{15}C_{12}N_2O_3$ 389 0460, obtenido 389,0475

A una solucion de 1-benciloxicarbonilmetil-3,5-dicloro-6-fenilpirazinona **(EX-1B)** (10 19 g, 26 19 mmoles) en 103 0 ml de acetato etilico (0 255 M) se agrego 9 90 ml de amina fenetilica en una porcion a temperatura ambiente La solucion resultante se calento durante 18 horas para refluirlo Se dejo enfriar la solucion a temperatura ambiente, lo que dio como resultado la formacion de un precipitado espeso La mezcla de la reacción se diluyo con acetato etilico (750 ml) y se lavo con 0 5 n HCl (1 x 250 ml), $NaHCO_3$ saturado (1 x 250 ml) y salmuera (1 x 250 ml) Se seco la solucion organica ($MgSO_4$) se filtro y concentró para obtener el producto crudo La recristalizacion del acetato etilico y los hexanos etilicos dio 3-(2-feniletilamino)-5-cloro-6-fenil-1-benciloxicarbonilmetilpirazinona puro **(EX-1C)** como cristales amarillo claro, en un rendimiento del 96%

^{1}H NMR (300 MHz $CDCl_3$) δ 7 46 7 28 (m 15H), 6 39 (br s 1H), 5 25 (s, 2H), 4 54 (s, 2H), 3 81 3 79 (m 2H) 3 04-3 00 (m 2H), ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167 2, 151 3, 149 2, 138 9, 135 2 131 9, 130 7, 129 9, 129 3, 129 0, 128 95 128 86, 128 83, 128 7, 126 9, 123 3, 67 7 47 9, 42 5, 35 4, HRMS (EI) calculado para C27H25ClN3O3 474 1584, obtenido 474 1591

A una solucion de 3-(2-feniletilamino)-5-cloro-6-fenil-1-benciloxicarbonilmetilpirazinona (**EX-1C**) (1 26 g 2 66 mmoles) en 27 0 ml de tetrahidrofurano y etanol (1 1m 0 12 M) se agrego hidróxido de potasio (463 1 mg 8 25 mmoles) en 4 o ml de agua La solucion resultante se desgasifico tres veces (por alto vacio) Luego se agregó a la solucion 421 1 mg de Pd/C al 5% en una porción La mezcla resultante se agito entonces bajo una atmosfera de hidrogeno durante una noche La mezcla de la reaccion se filtro a traves de un cojin de Celita 545, concentrandose luego a presion reducida obteniendo la mitad del volumen original Se diluyo luego la solucion con salmuera y se acidifico con 20% (peso/peso) de $KHSO_4$ a un pH de 1 La solucion turbia resultante se extrajo con acetato etilico (4 x 25 ml) Las soluciones orgánicas resultantes se lavaron con salmuera (1 x 25 ml), se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y concentraron para obtener 3-(2-fenetilamino)-6-fenil-1-metilenocarboxipirazinona pura (**EX-1D**) en un resultado al 97% en forma de solido blanco ^{1}H NMR (300 MHz DMSO) δ 7 49-7 48 (m 3H) 7 40-7 23 (m, 7H), 6 77 (s, 1H), 4 52 (s 1H) 4 40 (s 2H) 3 64-3 57 (m 2H) 2 93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), ^{13}C NMR (75 MHz DMSO) δ 169 6 151 8, 150 6, 150 5 143 2 140 3, 133 2, 130 2, 129 6 129 4 129 3, 129 1 128 8 128 7, 127.3 127 1 126 8, 122 3 63 6 47.5 42 5, 35 2 HRMS (FI) calculado para $C_{20}H_{20}N_3O_3$ 350 1505, obtenido 350 1502

Se agito p-cianobenzaldehido (38 13 mmoles, 5 g) en 50 ml de tetrahidrofurano a 0°C en nitrógeno mientras se agrego durante 10 minutos, gota a gota litio bis(trimetilsilil)amida (83 89 mmoles, 84 ml de una

solucion de 1 0 en tetrahidrofurano) Tras la adición se dejo que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitara durante 3 horas Luego se agrego agua (50 ml) y se continuo la agitacion durante 30 minuto más Se agregaron entonces 2 5 N hidroxido de sodio (763 mmoles, 305 ml) y di-tert-dicarbonato (83 89 mmoles, 18 309 g), junto con tetrahidrofurano (100 ml) y se agito la mezcla durante 3 horas Se separaron entonces las capas La capa de tetrahidrofurano se diluyo con acetato etilico y se lavo con salmuera La capa de agua se extrajo dos veces con acetato etilico Las capas organicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se elimino al vacio El residuo fue cromatografía liquida a presion media con 30% de acetato/hexanos etilicos para obtener 4 03 g del 4-(t-butoxicarbonilamidino)-benzaldehido en un 43%

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ10 03 (s, 1H), 7 97 (d, 2H) 7 89 (d 2H), 1 53 (s, 9H)

El 4-(t-butoxicarbonilamidino)-benzaldehído (4 03 mmoles) se agitó en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente bajo nitrogeno mientras que se agregaba alilamina (6 05 mmoles, 453 ml) gota a gota Despues de la adicion se dejo que se agitara la mezcla durante 6 horas La mezcla se diluyo con metanol (29 ml) y se enfrio a 0°C Se agrego entonces borohidruro de sodio (6 04 mmoles, 22 8 mg) en pequeñas cantidades y se dejo calentar a temperatura ambiente Al cabo de 2 horas la reaccion se templo con diclorometano La capa organica se seco con sulfato de magnesio, se filtro y el solvente se elimino al vacio El residuo aceitoso se

solidifico El producto N-alil-4-(t-butoxicarbonilamidino)-bencilamina se utilizo sin mas purificacion

N-alil-4-(t-butoxicarbonilamidino)bencilamina (3 97 mmoles, 1 15 g) y clorotris(trifenilfosfina)-rodio(I) (0 21 mmoles, 195 mg) se agito en acetonitrilo/agua (84 16 92 ml) bajo nitrogeno La mezcla se condensó al reflujo durante 3 horas, para dejarla enfriar a temperatura ambiente Se filtro entonces la mezcla a traves de un cojin de Celita y el solvente se elimino al vacio El residuo se seco en una bomba de alto vacio para obtener un producto vidrioso color naranja El producto de 4-(t-butoxicarbonilamidino)bencilamino se verifico con HPLC/MS y se utilizo sin mas purificacion

A una solucion de 3-(2-fenetilamino)-6-fenil-1-metilenocarboxipirazona **(EX-1D)** (521 1 mg,1 491 mmoles) en 15 0 ml de tetrahidrofurano y dimetilformamida (1 1, 0 1 M) se agregó N,N-diisopropiletilamina (1 30 ml, 7 463 mmoles, N-hidroxibenzotriazol (610 5 mg, 4 518 mmoles) y 1-[3-(dimetilamino)propilo]-3-clorhidrato de etilcabodiimida (855 3 mg, 4 461 mmoles) La mezcla resultante se agito durante 30 minutos Se agrego entonces 4-(t-butoxicarbonil-amidino)bencilamina (763 1 mg, 3 061 mmoles) en una porcion de la mezcla arriba preparada Durante la noche se dejo la mezcla resultante para que se agitara La mezcla de la reaccion se diluyo con acetato etilico (50 ml) y se lavo con 5% de acido citrico (1 x 25 ml), $NaHCO_3$ saturado (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml) La solucion organica se seco ($MgSO^4$), se filtro

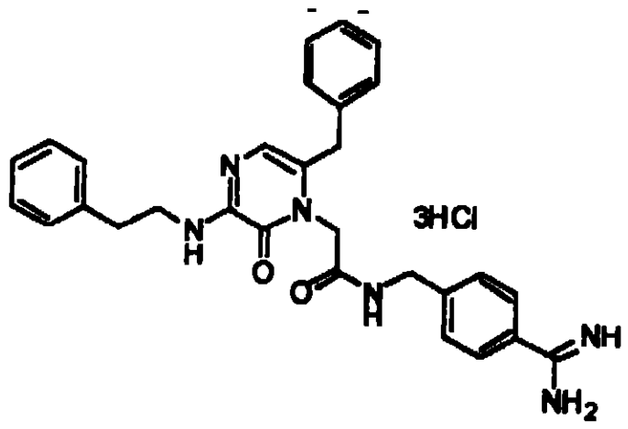
y se concentro La reaccion cruda se purifico con MPLC (75% acetato/hexanos etilicos) para obtener el producto **(EX-1E)** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9 06 (br s, 1H), 8 65 (t, J = 5 6 Hz, 1H), 7 94 (d, J = 8 1 Hz, 2H) 7 47 7.40 (m 6H),7.35-7 21 (m, 8H), 6 75 (s, 1H), 4 41 (s 2H) 4.36-4 34 (m, 2H) 3 63-3 57 (m, 2H) 2 93 (t J – 7.3 Hz, 2H) 1 48 (s 9H) ^{13}C NMR (75 MHz DMSO) δ 167 3 151 9 150 7, 143 7, 140 4, 133 8, 133 4 130 3, 129 4, 129 34, 129 29 129 15, 129 10 128.3 127 6 126 8 122 2 78 5 48 7, 42 6 35 2 28 7

HRMS (EI) calculado para $C_{33}H_{37}N_6O_4$ 581 2876, obtenido 581 2871

A un matraz de pirazinona protegida (2 60 7 mg, 0 449 mmoles) se agrego 5 0 ml de 4 M HCl en dioxano La solucion resultante se agito durante la noche (aproximadamente 18 horas) Se concentro la solucion y el producto crudo se trituro de un eter etilico El solido blanco resultante se recolecto mediante filtracion, se lavó con eter etilico y se seco para obtener el producto puro

^{1}H NMR (300 MHz DMSO) δ 9 57 (br s 2H) 9 38 (br s, 2H) 9 06 (br s, 1H), 7 88 (d J = 7 9 Hz, 2H), 7 55-7 52 (m, 3H) 7 42-7 24 (m 9H) 6 66 (s, 1H) 4 43 (s 2H) 4.38-4 37 (m, 2H), 3 83 (br s, 2H) 3 03-2 98 (m 2H) HRMD (EI) calculado para C28H29N6O2 481 22352, obtenido 481 2348

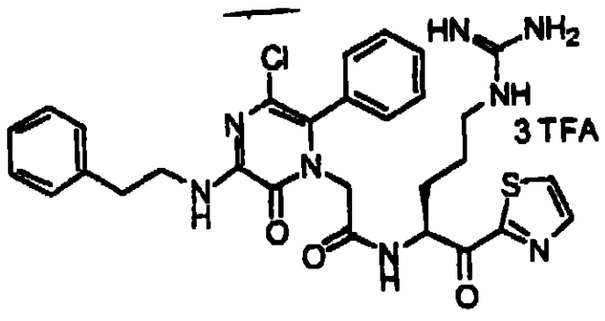
Ejemplo 2



Siguiendo el metodo del **Ejemplo 1** y sustituyendo fenilacetaldehido para benzaldehido, se preparo el compuesto,

HRMD (EI) calculado para $C_{29}H_{30}N_6O_2$ 494 2430, obtenido 494 2438

Ejemplo 3



206
205

A una suspension de 3-(2-feniletilamino)-5-cloro-6-fenil-1-benciloxicarbonilmetilpirazinona (1,35 g, 2 85 mmoles) en 28 0 ml de tetrahidrofurano metanol y agua (3 3 1, 0,10 M) se agrego hidroxido de potasio (0 50 g 8 93 mmoles) Se agito entonces la mezcla durante 3 horas La mezcla de la reaccion se concentro a presion reducida a la mitad del volumen original Luego se diluyo la solucion con salmuera y se acidifico con 20% (peso/peso) $KHSO_4$ a un pH de 1 La solucion turbia resultante se extrajo con acetato etilico (4 x 25 ml) Las soluciones organicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 25 ml), se secaron (MgSO4), se filtraron, y se concentraron para obtener **(EX-3A)** (3-(2-fenetilamino)-5-cloro-6-fenil-1-metilenocarboxipirazinona) puro en 88% resultado como solido blanco

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13 15 (br s 1H), 7.84 (br s 1H) 7 51 7 50 (br m 3H), 7 33-7 24 (m 7H) 4 24 (s, 2H) 3 58 (br s 2H), 2 94 (br s, 2H), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 169 2, 151 0, 149 6, 140 1, 132 4 131 1 130 2, 129 6 129 3, 129 1 126 9 125 4 123 4, 48.1, 42 8, 34 8,

HRMS (EI) calculado para $C_{20}H_{19}ClN_3O_3$ 381 1115, obtenido 384 1118

A una solucion de (S)-N-[[[4-amino-5-oxo-(triazolilo) pentilo]amino]iminometil-4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonamida diclorhidrato (1 664 g 3 161 mmoles) en 29 0 ml tetrahidrofurano y dimetilformamida (1 1 0 10 M) se agrego N,N-diisopropiletilamina (5 00 ml 28 70 mmoles) Se agito la mezcla resultante durante 10 minutos a temperatura ambiente Luego se agregó a la solucion 2-(2-feniletialamino)-5-(2-feniletilamino)-5-cloro-6-fenil-1-metilenocarboxipirazinona (1 1 04 g,

2 877 mmoles) N-hidroxibenzotriazol (466 8 mg, 3,454 mmoles), y 1-[3-(dimetilamino)propilo]-3-etilcarboddimida clorhidrato (673 1 mg, 3 511 mmoles) Despues de terminar la adición, se dejo la solucion para que se agitara durante la noche La mezcla de la reacción se diluyo con acetato etilico (50 ml) La solucion organica se lavó con 5% acido citrico (1 x 25 ml) $NaHCO_3$ saturado (1 x 25 ml), y salmuera (1 x 25 ml) Se seco la solucion ($MgSO_4$) se filtro y se concentro La mezcla de la reaccion cruda se purifico con MPLC (75% acetato/hexanos etilicos) para obtener el producto puro **FX-3B**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8 04 (d, J = 3 0 Hz 1H) 7 75 (d J = 2 8 Hz, 1H), 7 57 (br s 1H), 7 42-7 21 (m, 11H), 6 54 (s 2H), 6.31 (s 2H) 5 63 (br s 1H), 4 60 (d, J = 16 2 Hz 1H) 4 21 (d J = 16 5 Hz, 1H) 3 84 (s 3H) 3 77-3 66 (m 2H) 3 17 (br s 1H) 2 96 (d, J = 7 2 Hz 2H) 2 68 (s, 3H) 2 60 (s, 3H) 2 14 (s, 3H) 1 79-1.66 (m, 3H)

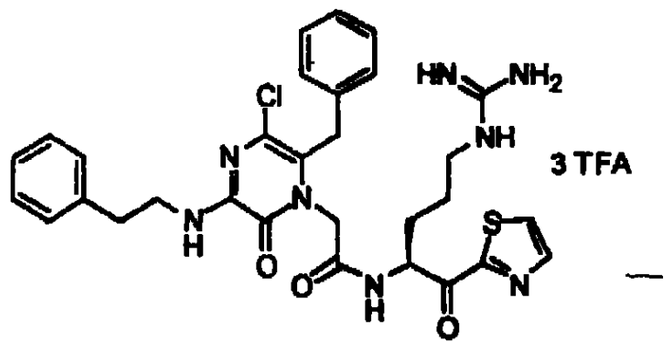
^{1} HRMS (EI) calculado para $C_{39}H_{44}ClN_8O_6S_2$ 819 2514, obtenido 819 2512

Se agrego una solucion del material **EX-3B** (928 1 mg, 1 133 mmoles) en 11 3 ml de acido trifluoroacetico (0 1 M) a tioanisol (0 400 ml, 3 407) con agitacion a temperatura ambiente La mezcla resultante se agito durante 6 horas La mezcla de la reaccion se concentro a presion reducida El producto crudo se purifico mediante trituración de eter etilico Se recolectó un polvo amarillo por medio de filtracion, se lavo con eter etilico para obtener el producto puro

^{1}H NMR (300 MHz, DMF) δ 8 76 (d, J = 7 2 Hz 1H) 8 51-8 50 (m, 1H), 8 42-8 41 (m 1H), 8 17 (br s, 1H) 7 92-7 45 (m, 10 H) 5 74 (br s, 1H), 4 67-4 65 (m 2H) 3 89-3 87

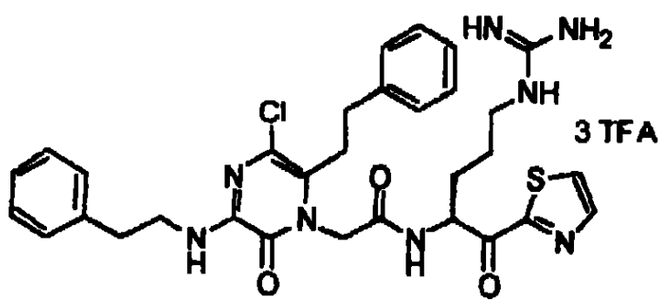
(m, 2H), 3 52 (br s, 2H), 3 23-3 20 (m 2H), 2 73 (s, 2H), 2 19 (br s, 1H) 1 88 (br s, 3H), HRMS (EI) calculado para $C_{29}H_{32}ClN_8O_3S$ 607 2007, obtenido 607 2000

Ejemplo 4



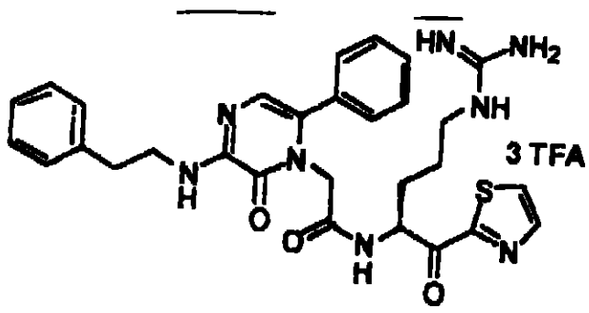
Siguiendo el metodo del **Ejemplo 3** y sustituyendo 3-(2-fenetilamino)-5-cloro-6-bencil-1-metilenocarboxipirazinona para 3-(2-fenetilamino-5-cloro-6-fenil-1-metilenocarboxipirazinona, se preparo el compuesto del titulo HRMS (EI) calculado para $C_{30}H_{34}ClN_8O_3S$ 621 2163, obtenido 621 2171

Ejemplo 5



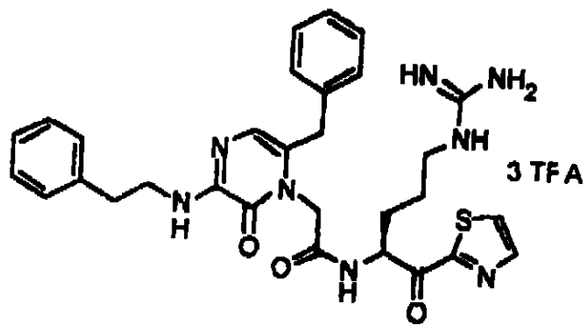
Siguiendo el metodo del **Ejemplo 3** y sustituyendo 3-(2-fenetilamino)-5-cloro-6-(2-feniletilo)-1-metilenocarboxipirazinona para 3-(2-fenetilamino-5-cloro-6-fenil-1-metilenocarboxipirazinona, se preparo el compuesto del titulo HRMS (EI) calculado para $C_{31}H_{36}ClN_8O_3S$ 635 2320, obtenido 635 2330

Ejemplo 6



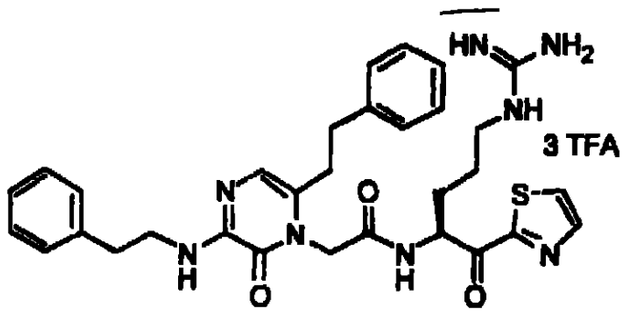
Siguiendo el metodo del **Ejemplo 3** y sustituyendo 3-(2-fenetilamino)-6-fenil-1-metilenocarboxipirazinona para 3-(2-fenetilamino-5-cloro-6-fenil-1-metilenocarboxipirazinona, se preparo el compuesto del titulo HRMS (EI) calculado para $C_{29}H_{33}ClN_6O_3S$ 573 2396, obtenido 573 2399

Ejemplo 7



Siguiendo el metodo del **Ejemplo 3** y sustituyendo 3-(2-fenetilamino)-6-bencil-1-metilenocarboxipirazinona para 3-(2-fenetilamino-5-cloro-6-fenil-1-metilenocarboxipirazinona, se preparo el compuesto del titulo HRMS (LI) calculado para $C_{30}H_{35}ClN_8O_3S$ 587 2553, obtenido 587 2564

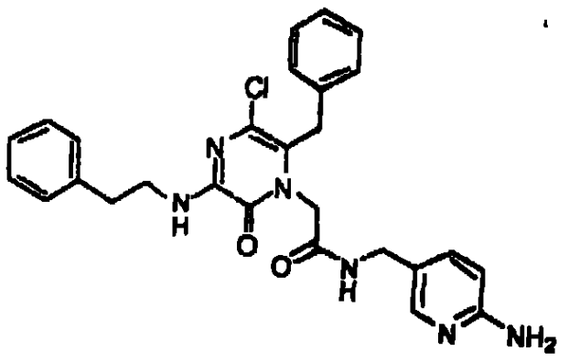
Ejemplo 8



Siguiendo el metodo del **Ejemplo 3** y sustituyendo 3-(2-fenetilamino)-6-(2-feniletilo)-1-metilenocarboxipirazinona para 3-(2-fenetilamino-5-cloro-6-fenil-1-metilenocarboxipirazinona, se preparo el

compuesto del titulo HRMS (EI) calculado para $C_{31}H_{37}ClN_8O_3S$ 601 2709, obtenido 601 2714

Ejemplo 9

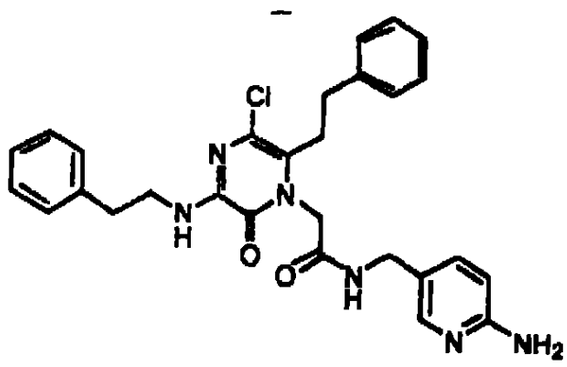


Se agrego una solucion de 2-amino-5-aminometilpiridina en 1 60 ml tetrahidrofurano (0 13 M) a N N-diisopropiletilamina (0 145 ml, 0,832) Se dejo agitar la mezcla resultante durante 10 minutos a temperatura ambiente Luego se agrego la solución a 3-(2-feniletilamino)-6-bencil-5-cloro-1-metilenocarboxipirizinona (81 6 mg 0 2051 mmoles), N-hidroxibenzotriazol (38 1 mg, 0 2819 mmoles), y 1-[3-(dimetilamino)propilo]-3-etilcarbodiimida clorhidrato (49 6 mg, 3 511 mmoles) La mezcla de la reaccion se dejo entonces agitar durante la noche La mezcla de la reaccion se diluyo con acetato etilico (50 ml) La solucion organica se lavo con 5% acido citrico (1 x 25 ml), $NaHCO_3$ saturado (1 x 25 ml), y salmuera (1 x 25 ml) Se seco, filtro y concentró la solucion orgánica ($MgSO_4$) La mezcla de la reaccion cruda se purifico con MPLC (acetato etilico) para obtener el producto

HRMS (EI) calculado para $C_{27}H_{28}ClN_6O_2$ 503 1962, obtenido 503 1968

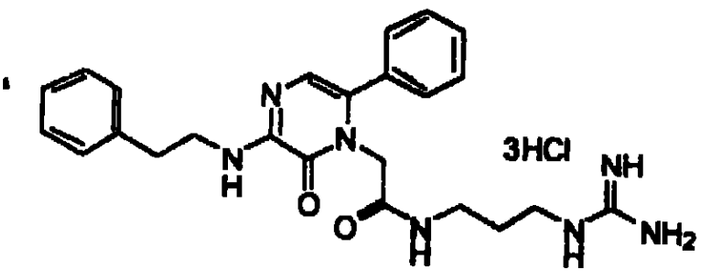
Ejemplo 10

3-(2-feniletilamino)-5-cloro-6-fenetil-1-(2-amino-5-metilcarboxamidometilpiridinilo)pirazinona



Siguiendo el metodo del **Ejemplo 9** y sustituyendo 3-(2-fenetilamino)-5-cloro-6-(2-feniletilo)-1-metilenocarboxipirazinona para 3-(2-fenetilamino-5-cloro-6-bencil-1-metilenocarboxipirazinona, se preparó el compuesto del titulo HRMS (EI) calculado para $CH_{28}H_{30}N_6O_2$ 517 2119, obtenido 517 2127

Ejemplo 11



A una solucion de 3-(2-fenetilamino)-6-fenil-1-metilenocarboxi-pirazinona (217 6 mg, 0 6228 mmoles) en 6 3 ml tetrahidrofurano y dimetilformamida (1 1, 0 1 M) se agrego N,N-diisopropiletilamina (1.00 ml, 5 741 mmoles), N-hidroxibenzotriazol (171 1 mg, 1 266 mmoles), y 1-[3-(dimetilamino)propilo]-3-etilcarbodiimida clorhidrato (240 0 mg, 1 252 mmoles) La mezcla resultante se agito durante 30 minutos La mezcla de la reaccion se agrego entonces a 3-(di-Boc-guanidin-propanamina (1 30 mg, 3 684 mmoles) en una porcion La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche La mezcla de la reaccion se diluyo con acetato etilico (50 ml) y se lavo con 5% acido citrico (1 x 25 ml), $NaHCO_3$ saturado (1 x 25 ml), salmuera (1 x 25 ml) La solucion organica se seco ($MgSO_4$), filtró y concentro La reaccion cruda se purifico con MPLC (75% acetato/hexanos etilicos) para obtener el producto **EX-11A**

^{1}H NMR (300 MHz DMSO) δ 11 42 (s 1H), 8 46 (t J = 6.3 Hz 1H) 7 92 (t J = 6 0 Hz 1H) 7 46 7 41 (m 5H) 7 37 7 23 (m 5H), 6 86 (s, 1H) 6 24 (br s 1H) 4 49 (s 2H) 3 79-3 72 (m 2H) 3 48 3 42 (m, 2H) 3.31-3 25 (m 2H) 3 00 (t J = 7 1 Hz, 2 H), 1 53 (s 9H), 1 40 (s, 9H),

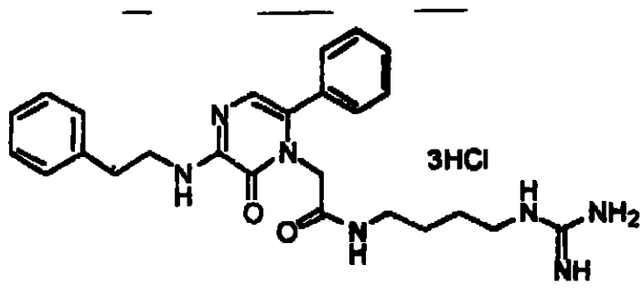
HRMS (EI) calculado para $C_{34}H_{45}N_7O_6$ 648 3510, obtenido 648 3498

Se agrego un matraz de guanidino protegida **EX11-A** (260 7 mg, 0 449 mmoles) a 5 0 ml de 4 M HCl en dioxano La solucion resultante se dejo agitar durante 4 horas Se concentro la solucion y el producto crudo se trituro de eter etilico El solido blanco resultante se recolecto mediante filtracion, se lavo con eter etilico y se seco para obtener el producto puro

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9 65 (br s 1H), 8 48 (t, J = 5 1 Hz 1H), 7 96 (t, J = 5 4 Hz, 1H), 7 60 7 22 (m, 13H) 6 66 (s 1H) 4 32 (s, 2H) 3 82 (br s 2H), 3 13-3 09 (m, 2H), 3 03 2 98 (m 2H), 1 59 1 54 (m, 2H)

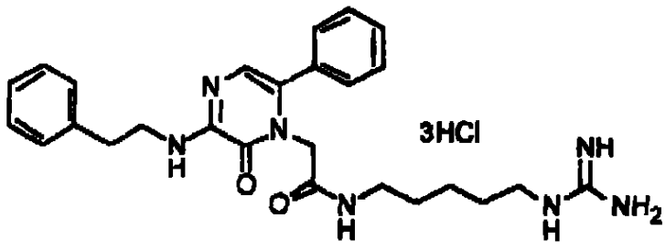
HRMS (EI) calculado para $C_{24}H_{29}N_7O_2$ 448 2461, obtenidos 448 2425

Ejemplo 12



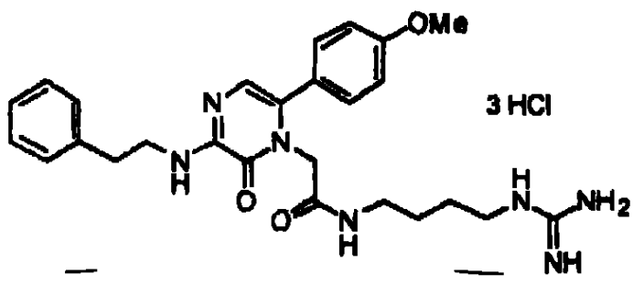
Siguiendo el metodo del **Ejemplo 11** y utilizando la butanamina apropiada se preparo el compuesto del titulo HRMS (EI) calculado para $C_{25}H_{31}N_7O_2$ 462 2617, obtenido 462 2575

Ejemplo 13



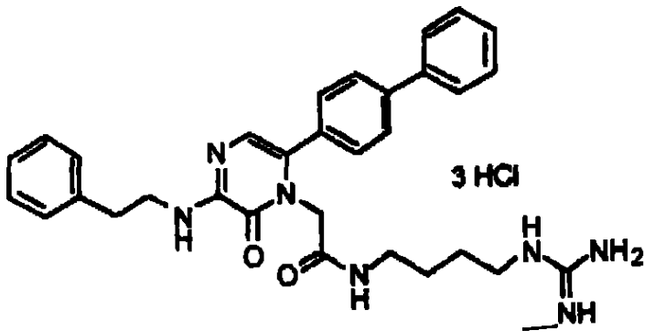
Siguiendo el metodo del **Ejemplo 11** y utilizando la butanamina apropiada, se preparo el compuesto del titulo HRMS (EI) calculado para $C_{26}H_{33}N_7O_2$ 476 2774, obtenido 476 2783

Ejemplo 14



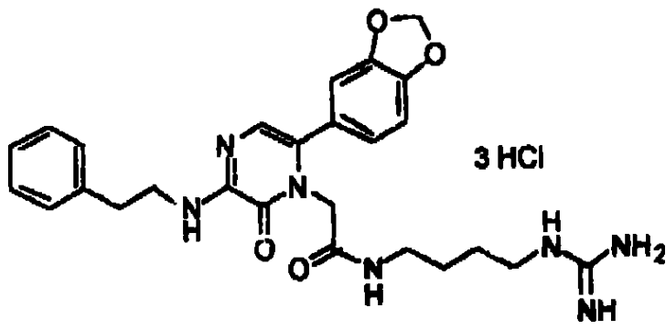
Siguiendo el metodo del **Ejemplo 11** y utilizando la butanamina apropiada con 3-(2-fenetilamino)-6-(4-metoxifenilo)-1-metilenocarboxipirazinona, se preparo el compuesto del titulo HRMS (EI) calculado para $C_{26}H_{33}N_7O_2$ 492 2723, obtenido 492 2693

Ejemplo 15



Siguiendo el metodo del **Ejemplo 11** y utilizando la butanamina apropiada con 3-(2-fenetilamino)-6-(4-bifenilo)-1-metilenocarboxipirazinona se preparo el compuesto del titulo HRMS (EI) calculado para $C_{31}H_{36}N_7O_2$ 538 2930, obtenido 538 2918

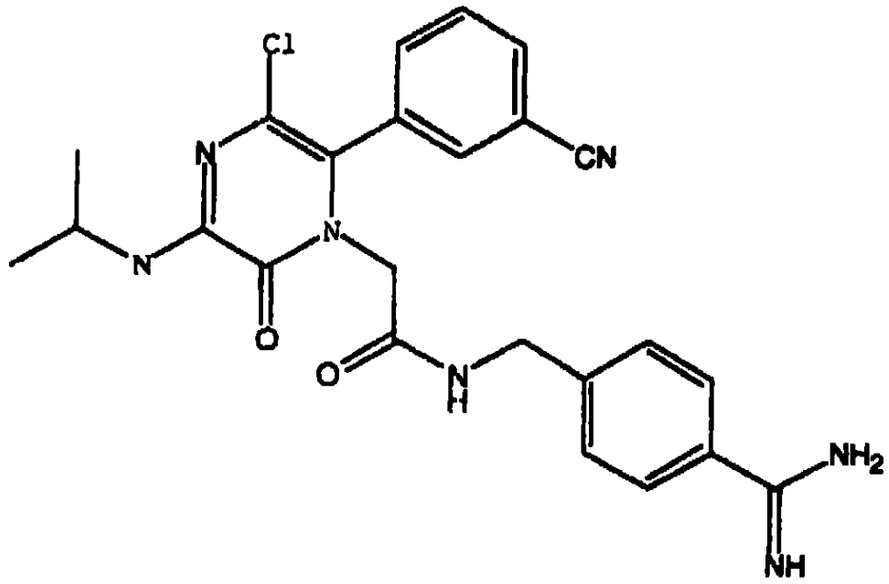
Ejemplo 16



Siguiendo el metodo del **Ejemplo 11** y utilizando la butanamina apropiada con 3-(2-fenetilamino)-6-(3,4-metilenodioxifenilo)-1-

metilenocarboxipirazinona, se preparo el compuesto del titulo HRMS (EI) calculado para $C_{26}H_{32}N_7O_4$ 506 2516, obtenido 506 2506

Ejemplo 17



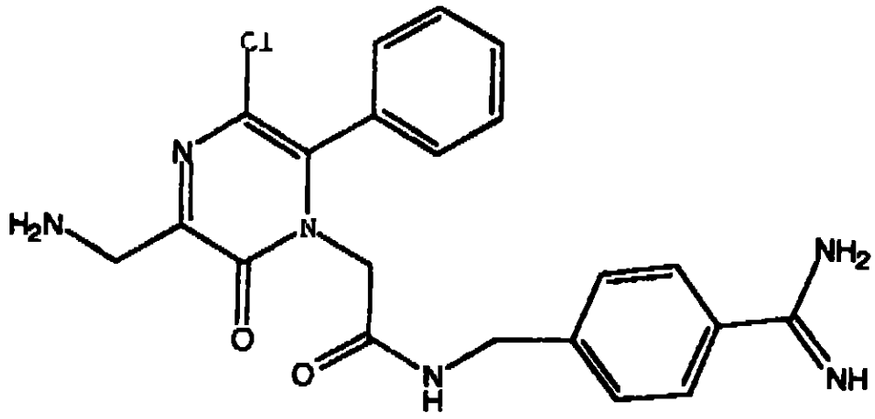
Utilizando los procedimientos de los **Esquemas 1 y 2** y del **Ejemplo 1**, 2{5-cloro-6-(3-bromofenilo)3-[(metiletilo)amino]-2-oxohidropirazinilo} se preparo acido acetico

Se calento durante 20 horas a 150°C una solucion de acido acético 2-{5-cloro-6-(3-bromofenilo)-3-[(metiletilo)amino]-2-oxohidropirazinilo} acido acetico (7 4 g, 18 47 mmoles) y cianuro de cobre (I) (1 75 g, 19 55 mmoles) en 75 0 ml de sulfoxido de dimetilo Se enfrió luego el matraz y se vertio el contenido en una solucion de 500 ml de agua y 100 ml de 1M HCl Se extrajo entonces la mezcla con acetato etilico (2 x 1 litro) Las capas de acetato etilico e separaron, combinaron, secaron con sulfato de magnesio,

filtraron y liberaron del solvente a presion reducida La purificacion con HPLC (25% acetato etilico en hexanos) dio como resultado acido acetico 2-{5-cloro-6-(3-cianofenilo)-3-[(metiletilo)amino]-2-oxohidropirazinilo} **(FX-17A)** de una pureza adecuada ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7 8-7 4 (br, 4H), 4 4 (br 2H), 2 2 (br, 1H), 1 3 (br d, 6H) MS(ES) 346 calculado para $C_{15}H_{15}ClN_4O$, obtenido 347 (M+H)

Acido acetico 2-{5-cloro-6-(3-cianofenilo)-3-[(metiletilo)amino]-2-oxohidropirazinilo} **(EX-17A)** se convirtio en producto como se describe en el **Ejemplo 1** El analisis espectral de masa dio un m/z+l de 478

Ejemplo 18



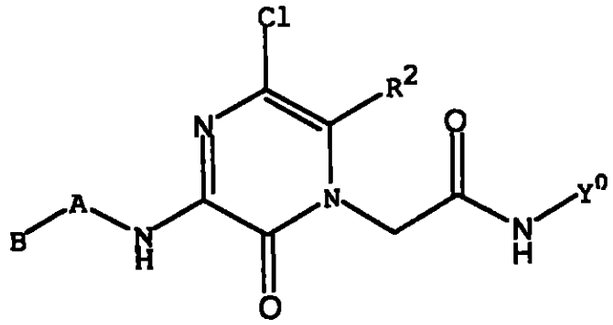
Se trato una solucion de 3 90 g (10 mmoles) de **EX–1B** en 50 ml de CH_3NO_2, con 4 5 ml de 1,8-diazabiciclo[5 4 0]undec-7-ene (DBU) Al cabo de 30 minutos, se vertio la reaccion en 300 ml de acetato etilico y se lavo con 2 x 25 ml de 1N HCl (ac) El excedente de solvente organico se

elimino con presion reducida El aceite resultante se trato con 25 ml de H_2O y 25 ml de CH_3OH Se trato la solucion con 2 8 g de KOH Al cabo de 60 minutos, se diluyo la reaccion con 300 ml de acetronitilo El solido resultante se lavo con 100 ml de acetonitrilo Se disolvio el solido en 50 ml de 1N HCl (ac) y se extrajo con 2 x 100 ml de CH_2Cl_2 Se seco la capa organica con MgSO4, y el excedente de solvente se eliminó con presion reducida Se lavo el solido resultante con éter dietilico y se seco a temperatura ambiente, para obtener 2 1 g (6 4 mmoles, 64% resultado) del producto deseado **(EX-18A)** LC/MS presentó un solo pico en 254 nm y un M+Na en 346 1H-NMR (dmso-d_6) 4,4 ppm (2H, s), 5 6 ppm (2H, s), 7 3 – 7 5 ppm (5H, m)

El producto se obtuvo utilizando condiciones estandar de acoplamiento y metodos de desproteccion en las condiciones de reductoras del **Ejemplo 1** para obtener el producto deseado despues de su purificación con HPLC LC/MS presento un solo pico en 254 nm y un M+H en 425 1H-NMR (dmso-d_6) 4 2 ppm (2H, s), 4 4 ppm (2H, m), 4 6 ppm (2H, m), 7 4 ppm (5H, m), 7 6 – 7 8 ppm (4H, m), 8 4 ppm (2H, bs), 8 7 (1H, m), 9 1 ppm (2H, bs), 9 3 ppm (2H, bs)

Empleando los procedimientos del **Esquema 1, el Esquema 2,** y los **Ejemplos 1 a 18** con reactivos, materiales de inicio, e intermedios, un experto en el arte preparó pirazinonas adicionales de la presente invencion, utilizando metodos similares y las pirazinonas resumidas en la Tabla 1

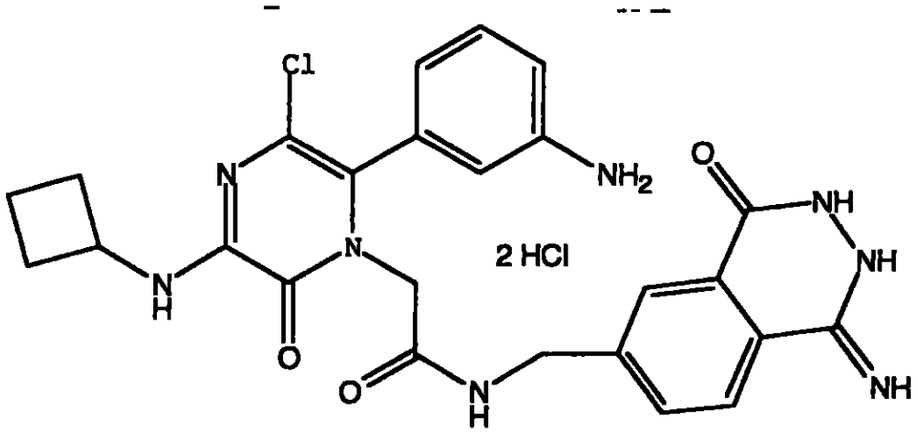
Tabla 1 Pirazinonas adicionalmente sustituidas preparadas mediante los procedimientos de los Esquemas 1 y 2 y los Ejemplos 1 a 18



Estructura General

Ej No	R2	B-A	Yo	MW (m/z+1)
19	fenilo	2-(4-piridil)etilo	4-amidinobencilo	516 3
20	bencilo	2-feniletil	4-amidinobencilo	528 9
21	bifenilo	2-(3-piridil)etilo	4-amidinobencilo	591 9
22	bifenilo	2-4(clorofenil)etilo	4-amidinobencilo	625 5
23	3-clorofenil	bencilo	4-amidinobencilo	535 3
24	bifenilo	2-feniletil	4-amidinobencilo	591 5

Ejemplo 25



A una solución de ácido 2-iodo-5-metil benzoico (10 0g 0 038 mol) en tolueno (200 ml) se añadió trimetilortoacetato (25 ml) a temperatura ambiente La mezcla de reacción fue refluida por 12 horas La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y diluida con bicarbonato de sodio saturado y etil acetato Las capas fueron separadas y la capa orgánica lavada en solucion salina La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y se retiró el solvente para dar 10 35g de metil 2-yodo-5-metilbenzoato (**EJ-25A**) en forma de un aceite amarillo con un m/z+1=277

Una mezcla desgasificada de éster **EJ-25A** (10 35g, 0 037 mol)), Pd(dba)3 (0 017g, 0 018 mmol)), dppf (0 025g, 0 045 mmol)) y $Zn(CN)_2$(2 6g, 0 02 mol) en DMF (100ml) fue calentada a 120°C por 2 horas La mezcla de reacción fue vertida en agua y etil acetato La capa orgánica fue lavada con agua (2x) y solución salina (1x) La capa orgánica fue recogida, secada ($MgSO_4$) y retirado el solvente en vacío para dar 5 28g de metil 2-ciano-5-metilbenzoato (**EJ-25B**) en forma de un aceite pardusco con m/z+1=176

A una solución del **EJ-25B** (5 28g, 0 03mol) en CCl4 (100ml) se añadió NBS (5 37g, 0 03mol) y peroxido de benzoilo (0 36g, 0 0015 mol) a temperatura ambiente La mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 15 horas La reacción fue enfriada y se filtró el precipitado El filtrado orgánico fue diluido con éter y lavado con bicarbonato de sodio saturado La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y se retiró el solvente en vacío para dar un aceite, el cual después de la cromatografía (silicio, hexanos al 30%

éter/hexanos) dio 1 57g de metil 2-ciano-5-bromometilbenzoato (**EJ-25C**) en forma de un sólido color quemado con un m/z+1=255

A una solución de di-ter-butil iminodicarboxilato (1 48g, 7 5 mmol) en THF a 0°C se añadió NaH (0 31g, 7 8 mmol) Después de revolver a temperatura ambiente por 30 minutos, el **EJ-25C** (1 57g, 6 0 mmol) fue añadido en forma de solución en THF vía cánula La reacción se completó al cabo de 2 5 horas a temperatura ambiente La reacción fue extinguida por adición de agua y éter Las capas fueron separadas y la capa orgánica lavada en solución salina (2x), secado ($MgSO_4$) y retirado el solvente en vacío para dar 2 36g de metilo 2-ciano-5-(N,N-bis-Bocaminometilbenzoato (**EJ-25D**) en forma de un sólido amarillento con m/z+1=391

A una solución de **EJ-25D** (0 20g, 0 5 mmol) en metanol anhidro (10 ml) se añadió hidrazina anhidra (1ml, 32 mmol) a temperatura ambiente La reacción fue calentada a 70°C durante toda la noche Se retiró el solvente en vacío para obtener un sólido, el cual fue suspendido en éter y filtrado para dar 0 11g del producto **EJ-25E** como un sólido blanco con un m/z+1=291

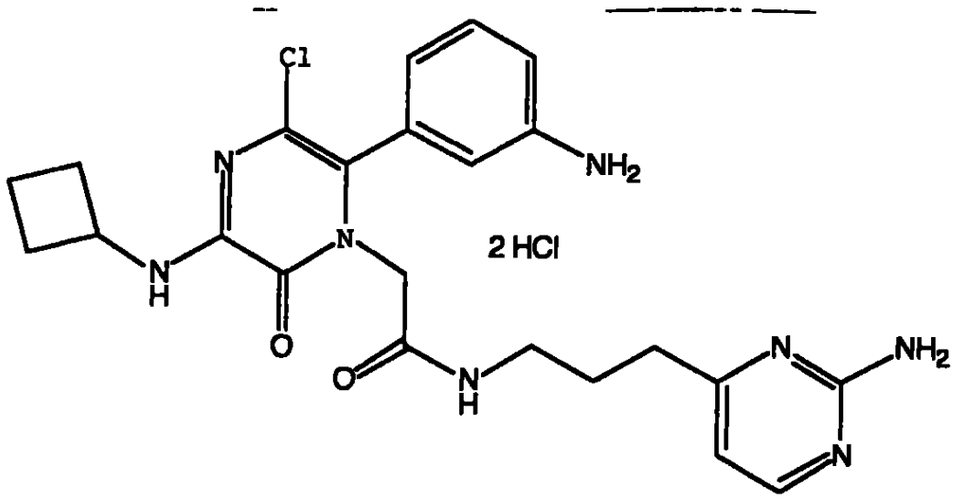
A una solución del **EJ-25E** (0 22G, 0 78 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido trifluoracético (5ml) Luego de 30 minutos, el solvente se retiró en vacío para dar un residuo transparente, el cual una vez seco en alto vacío se convirtió en un sólido blanco **EJ-25F** (0 39g) con m/z+1=191

A una solución de ácido acético-{5-cloro-6-(3-aminofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil} (0 93g, 2 6 mmol) en DMF (20ml) se

añadió EDC (0 64g, 3 3 mmol) y HOBt (0 44g, 3 2 mmol) a temperatura ambiente Luego de 30 minutos, se añadió al ácido la amina del **EJ-25F** en una solución de DMF y trietilamina (1 76ml, 0 01 mol) La mezcla de reacción fue agitada por una hora y luego vertida en $NaHCO_{3\,(aq)}$ y etil acetato Las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída con etil acetato (2x) La capa orgánica fue lavada con solución salina (1x), secada ($MgSO_4$) y retirado el solvente en vacío para dar un aceite marrón, el cual luego de cromatografía (silicio diclorometano al 10% metanol/diclorometano) dio el producto **EJ-25G** (0 29g) con m/z+1=521

A una suspensión del **EJ-25G** (0 29g, 5 6 mmol) en éter (5ml) se añadió 25 ml de 2 0 M HCl en eter La reacción fue agitada por 30 minutos para dar un fino precipitado el cual fue filtrado y secado para dar el producto (0 37g) con m/z+1=521 El análisis $C_{25}H_{25}Cl_2N_8O_3$ +1 8 HCl + 2 $15H_2O$ dio C, 47 78%, H, 5 22%, N, 16 29%, O,12 59%, Cl, 15 43%

Ejemplo 26



A una solución de 2-Amino-4-metilpirimidina (1 0g, 9 0 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se añadió TMEDA (4 15 ml, 27 0 mmol) y n-butil litio

(17 2ml, 27 0 mmol) Después de revolver a 0°C por 30 minutos, (2-bromoetoxi)-ter-butildimetilsilano (2 16 ml, 10 mmol) se añadió en una solución de THF (20ml) por goteo vía cánula La reaccion se dejó calentar a temperatura ambiente toda la noche La reacción fue diluida en agua y éter La capa acuosa fue extraída (2x) con éter La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada ($MgSO_4$), y removido el solvente en vacío para dar un aceite marrón, el cual luego de cromatografía (silicio, diclorometano al 10% metanol/diclorometano) dio **EJ-26A** (1 26g) con m/z+1=268

A una solución del **EJ-26A** (4 36g, 16 0 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió trietilamina (3 4 ml, 24 mmol), di-ter-butil-dicarbonato (4 53g, 24 mmol) y DMAP (0 2g, 16 mmol) Después de revolver a temperatura ambiente por 24 horas la reacción fue vertida en bicarbonato de sodio acuoso y éter Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo (2x) con éter La capa orgánica fue lavada con solución salina, y el solvente se retiró al vacío para dar un aceite rojo (4 4g) El aceite fue purificado por cromatografía (silicio, 60% etil acetato/hexanos) para dar un aceite amarillo **EJ-26B** (2 77g) con m/z+1=468

A una solución del **EJ-26B** (2 77g, 6 0 mmol) en THF (100ml) se añadió TBAF (7 1ml, 1M en THF) por goteo Luego de 4 horas a temperatura ambiente la reacción fue completa La mezcla de reacción fue vertida en etil acetato y solución salina La capa acuosa se extrajo 2x con etil acetato La capa organica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se retiró para dar un aceite amarillo, el cual luego de cromatografía (silicio, 70% etil acetato/hexanos al 100% etil acetato) dio 1 51g de alcohol 2-(bis-Boc-

amino)-4-(3-hidroxipropil)pirimidina (**EJ-26C**) en forma de un aceite amarillo con un m/z+1=354

A una solución del **EJ-26C** (1 38g, 4 0 mmol) en tolueno (20ml) se añadió trietilamina (0 54 ml, 4 0 mmol) y metanesulfonil cloruro (0 30 ml, 4 0 mmol) Después de 10 minutos, no se observaron materiales iniciadores por TLC La mezcla de reacción fue vertida en diclorometano y agua Las capas fueron separadas y la capa orgánica lavada con solución salina y secada (Na_2SO_4) El solvente se retiró para dar un aceite amarillo **EJ-26D** el cual fue usado sin más purificación Al mesilato crudo **EJ-26D** (1 73g, 4 0 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NaN_3 (2 6g, 40 mmol) y agua (1ml) La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 18 horas La reacción se diluyó con éter y agua Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con solución salina y se secó (Na_2SO_4) El solvente se retiró para dar un aceite, el cual luego de cromatografía (silicio, 60% etil acetato/hexanos) dio la azida **EJ-26E** (0 91g) con un m/z+1=379

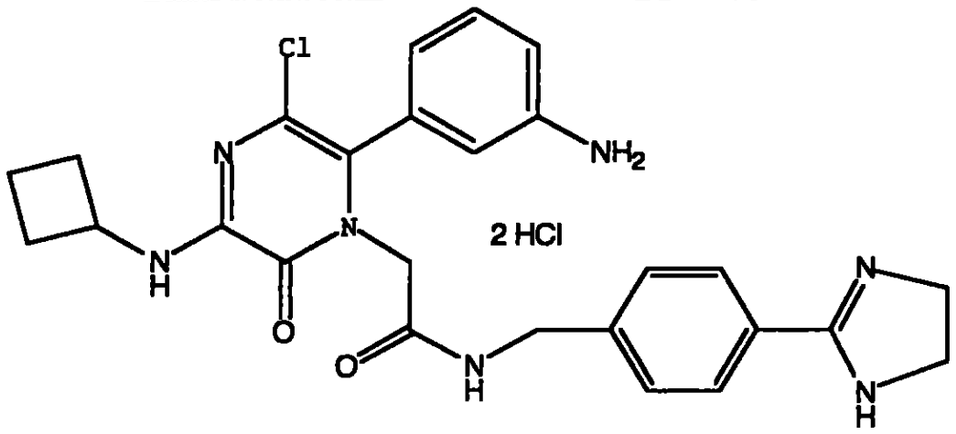
A una solución de 2-(bis-Boc-Amino)-4-(3-azidopropil)pirimidina (**EJ-26E**) (0 39G, 1 0 mmol) en etanol a temperatura ambiente se añadió 10% Pd/C y un balón de hidrógeno Luego de revolver a temperatura ambiente por 3 horas la reacción se completo por TLC La mezcla de reacción fue filtrada a través de un cojín de celita y lavada con etanol El solvente se retiró al vacío para dar un aceite (0 35g) el cual era una mezcla de derivados Boc **EJ-26F** A una solución del **EJ-26F** (0 32g) en diclorometano (7ml) se añadió ácido trifluoracético (3ml) por goteo Luego de 30 minutos, el solvente fue retirado en vacío para dar 0 34g de la amina

libre 2-amino-4-(3-aminopropil)pirimidina (**EJ-26G**) en forma de un aceite con m/z+1=353

A una solución de anilina ácido 2-{5-cloro-6-(3-aminofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil}ácido acético (1 46g, 4 2 mmol) en DMF (30 ml) se añadio HOBt (0 91g, 6 7 mmol) y EDAC (1 29g, 6 7 mmol) a temperatura ambiente Luego de revolver por 30 min, se añadió **EJ-26G** (1 59 g, 4 2 mmol) en DMF (8ml) y trietilamina (3 5ml, 25 2 mmol) Después de 30 minutos, la reacción fue diluida en bicarbonato de sodio acuoso y etil acetato Las capas fueron separadas y se extrajo la capa acuosa (2x) con etil acetato La capa orgánica se lavó con solución salina y se secó ($MgSO_4$) El solvente fue retirado en vacio para dar un aceite, el cual luego de cromatografía (diclorometano al 15% metanol/diclorometano) dio el producto **EJ-26H** (1 20g) en forma de una espuma amarilla con m/z+1=483

A una solución del **EJ-26H** (0 32G, 0 67 mmol) en 5 ml de éter se añadió 20 ml de 3 0 M HCl en éter a temperatura ambiente La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 20 minutos para dar un precipitado el cual fue filtrado para dar un sólido amarillo (0 34g) de la sal di-hidrocloruro El sólido se purificó a través de RP-HPLC para dar (0 22g) con un m/z+1=483

Ejemplo 27



A una solucion de la mezcla N-Boc y N,N-bis-Boc 4-(N'-Z-amidino)bencilaminas (3 0g, 6 2 mmol) en 50 ml de EtOH y 20 ml THF se añadió 300mg de 5% Pd(C) La solución fue hidrogenada a 40psi H_2 en un agitador Parr durante 18 horas El catalizador fue extraído por filtración y el filtrado concentrado en vacío para dar la mezcla **EJ-27A** (2 1g, 6 0 mmol) de N-Boc y N,N-bis-Boc4-amidinobencilaminas como un aceite pardusco con M+H de 250 (monoBoc) y M+H de 350 (diBoc)

Una solución del **EJ-27A** (2 1g, 6 0 mmol) en MeOH fue tratada con etilenodiamina (1 13g,18 9 mmol) La mezcla fue calentada a reflujo por 18 horas, enfriada a temperatura ambiente y concentrada en vacío 50 ml de H_2O fueron añadidos y extraídos 3x con CH_2Cl_2 Los extractos organicos fueron secados sobre $MgSO_4$, filtrados y condensados en vacío para obtener la mezcla **EJ-27B** (2 2g, 5 9 mmol) en forma de un sólido color quemado con M+H de 276 (monoBoc) y M+H de 376 (diBoc)

Una solucion de la mezcla **EJ-27B** (2 2g, 5 9 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno y 5 ml de piridina fue tratada con bencilo cloroformiato (1 3g, 7 7 mmol) La mezcla fue agitada por 1 5 horas y luego se añadió 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml 0 5 N HCl Las capas fueron separadas

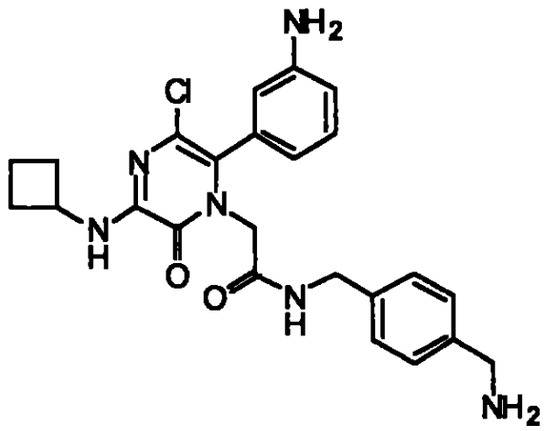
y el acuoso extraído 2x con cloruro de metileno Los orgánicos fueron combinados, lavados 1x con solución salina, secados sobre $MgSO_4$, filtrados y condensados en vacío La purificación mediante columna cromatográfica (gel de silicio trama 200-400) usando 50% etil acetato como eluente dio la mezcla **EJ-27C** (1 1g, 2 2 mmol) en forma de un aceite de color quemado con M+H 410 (monoBoc) y M+H 510 (diBoc)

Una solución de la mezcla **EJ-27C** (800mg, 1 6 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno fue tratada con 5 ml de 4N HCl en dioxano La mezcla fue removida durante 1 5 horas y luego se añadió el éter dietilo para precipitar el producto El precipitado fue extraído por filtración y lavado abundantemente con éter dietilo para obtener la sal HCl **EJ-27D** (520mg, 1 7 mmol) como un sólido color quemado con un M+H de 310

Una solución de ácido acético 2-{5-cloro-6-(3-nitrofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil} (329mg, 0 86 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno fue tratada con HOBt (127 mg, 0 94 mmol) por 20 minutos Luego se añadió EDC (180mg, 0 94 mmol), DIEA (335mg, 2 6 mmol) y **EJ-27D** (300 mg, 0 86 mmol) y se dejó revolviendo la reacción por 1 hora Luego se añadió agua, y la mezcla de reacción extraída 3x con cloruro de metileno Los orgánicos fueron luego lavados 1x con solución salina, secados sobre $MgSO_4$, filtrados y condensados en vacío La purificación por columna cromatográfica (gel de silicio de trama 200-400) extraído con 90% de etilo acetato/hexano y luego 100% etilo acetato para obtener **EJ-27 E** (325mg, 0 48 mmol) en forma de un sólido amarillo que dio un M+H de 670

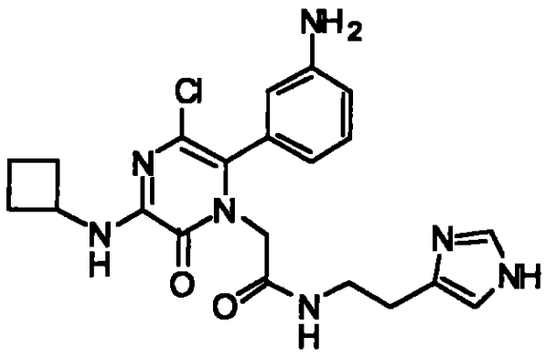
Una solución de la mezcla **EJ-27E** (325mg, 0 48 mmol) en 10 ml de MeOH fue tratada con 0 7 ml de 3N HCl en MeOH y 5% Pd(c) (50mg) La mezcla fue hidrogenada a 45 psi en un agitador de Parr por 2 horas El catalizador fue luego filtrado y lavado abundantemente con MeOH El filtrado fue concentrado en vacío El residuo fue disuelto en EtOH y triturado con éter dietilo El solido formado fue filtrado y lavado abundantemente con éter dietilo para proporcionar el producto de sal HCl (220 mg, 0 43 mmol) en forma de un sólido blanquecino el cual dio M+H's de 506 (100%) y 508 (60%)

Ejemplo 28



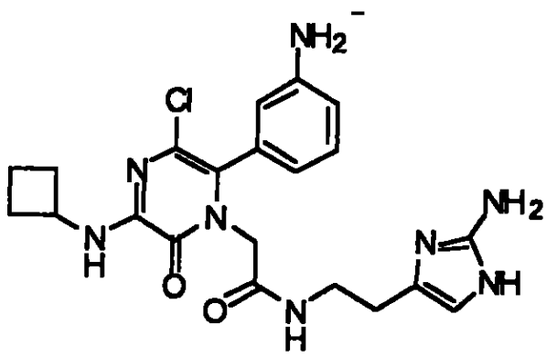
Usando los procedimientos del **Esquema 1, Esquema 2** y **Ejemplo 1** al **Ejemplo 18** con los reactivos adecuados, materiales iniciadores, 2-{5-cloro-6(3-nitrofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil} ácido acético y 4-(N-Boc-aminometil)bencilamino preparado de acuerdo a la literatura de referencia (Callahan, J F , Ashton-Shue, D , y colaboradores, *J.Med Chem* **1989**, 32,391-396) el producto se obtuvo y dio un m/z $(M+H)^+$ de 467

Ejemplo 29



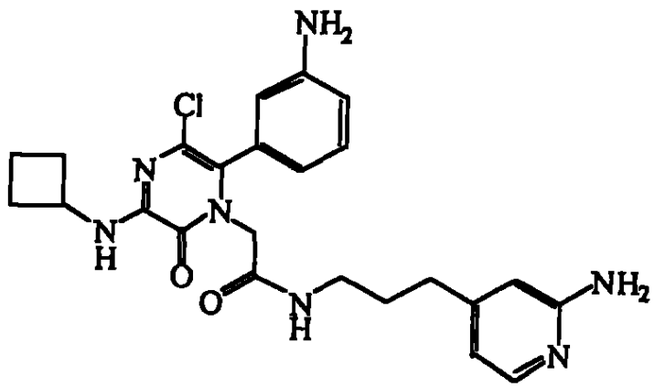
Usando los procedimientos del **Esquema 1, Esquema 2** y **Ejemplo 1** al **Ejemplo 18** con los reactivos adecuados, materiales iniciadores, 2-{5-cloro-6(3-nitrofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil} acido acético y 2-(4-imidazoil)etanamina disponible comercialmente de Fluka, el producto se obtuvo y dio un m/z $(M+H)^+$ de 442

Ejemplo 30



Usando los procedimientos del **Esquema 1, Esquema 2** y **Ejemplo 1** al **Ejemplo 18** con los reactivos adecuados, materiales iniciadores, 2-{5-cloro-6(3-nitrofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil} acido acético y 2-(4-(2-aminoimidazoil)etanamina preparada de acuerdo a la literatura de referencia (Nagai, W Kirk, K L, Cohen, L A, *J Org Chem* **1973**, 33, 1971-1974) el producto se obtuvo y dio un m/z $(M+H)^+$ de 457

Ejemplo 31



2-Amino-4-picolina (5 00g, 46 2 mmol) y 11 20g de di-ter-butil dicarbonato (50 8 mmol) fueron mezclados en 100 ml de ter-butanol a 30°C toda la noche La mezcla de reacción fue concentrada en vacío y cromatografiada sobre gel de silicio con 25% EtOAc/Hexano para dar 8 20g (85% rendimiento) del producto **EJ-31A**

A una solución de 3 00g de N-Boc-2-amino-4-picolina (**EJ-31A**, 14 4 mmol) en 150 ml de THF a –78°C se añadió 14 4 ml de 2 5 M n-BuLi/Hexanos en solución La mezcla de reacción fue puesta a caldearse a temperatura ambiente revolviendo durante 40 minutos La mezcla de reacción fue enfriada a –78°C y se le añadió 1-bromo-2-cloroetano La mezcla fue agitada a –78°C durante toda la noche La mezcla de reacción fue extinguida con HOAc a –78°C y concentrada en vacío El crudo fue disuelto en EtOAc y lavado con solución salina La capa EtOAc fue secada sobre $MgSO^4$ y concentrada en vacío El producto crudo fue purificado a través de cromatografía de gel de silicio con 20% de EtOAc/Hexano para dar 2 00g (50%) del producto **EJ-31B**

A una solución de 2 00 g de cloruro **EJ-31B** (6 91 mmol) y 0 50 g de sodio azida (7 69 mmol) en 80 ml de DMF se añadió 10 ml de agua y 0 52 g de yoduro de sodio La mezcla de reacción se revolvió a 55°C

durante toda la noche La mezcla fue lavada con solución salina y extractada con EtOAc La capa de EtOAc fue secada sobre $MgSO_4$ y concentrada en vacío El producto crudo fue cromatografiado sobre gel de silicio con 20% EtOAc/Hexano para dar 1 80 g (94%) del producto **EJ-31C**

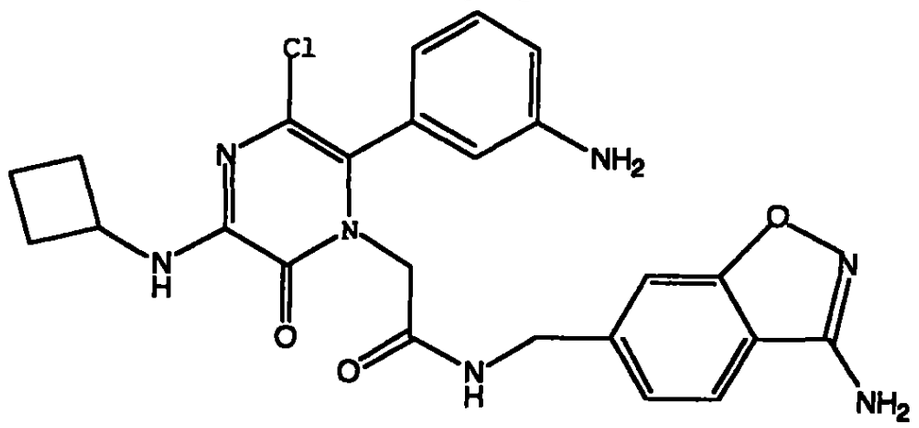
A una solución de 1 74g de azida **EJ-31C** (6 27 mmol) en 30 ml de THF se añadió 1 64g de trifenilfosfina (6 27 mmol) y 1 ml de agua. La mezcla de reacción fue removida a temperatura ambiente durante toda la noche La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y cromatografiada sobre gel de silicio con 10% CH_3OH/CH_2Cl_2 para dar 1 26g (80%) del producto amina **EJ-31D**

A una solucion de 0 77g de 2-{5-cloro-6-(3-aminofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil} ácido acético (2 21mmol) en 50 ml de DMF se añadio 0 47g de EDC HCl y 0 33g de HOBt La mezcla fue removida a temperatura ambiente por 30 minutos Luego de la adición de 0 61g de la amina **EJ-31D** (2 43 mmol) y 0 50g de trietilamina, la mezcla de reacción fue removida a temperatura ambiente toda la noche La mezcla fue lavada con agua y extraída con EtOAc La capa EtOAc fue lavada con solución salina y concentrada en vacío El producto crudo fue cromatografiado sobre gel de silicio con 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 para obtener 1 10g (86%) del producto protegido Boc **EJ-31E**

El producto protegido Boc **EJ-31E** (0 50g) fue tratado con 2 0 M de solución HCl/éter por toda la noche La mezcla se concentró en vacio y se cromatografió por DeltaPrep con 10% CH3CH/H2O para dar 0 32g del

producto (78%) en forma de sal TFA La sal TFA fue convertida en sal HCl por cromatografía de ion intercambiado con resinas BioRad AG2-X8 y 10% CH_3CH/H_2O y analizada por espectrometría de masa para dar un (M+H) de 482 16

Ejemplo 32



Una mezcla de 26 5 mmol de 4-bromo-3-fluorotolueno, 29 mmol de cianuro de cobre y 25ml de DMF seco es refluida por 12 horas, luego se añade 150 ml de agua y se filtra la mezcla de reacción El precipitado fue triturado con 100 ml de hidróxido de amonio concentrado, extraído dos veces con 50 ml de diclorometano La capa orgánica fue lavada con hidróxido de amonio (100 ml) y agua (100) y luego concentrada y recristalizada (hexano) para producir 2g de 4-ciano-3-fluorotolueno sólido **(EJ-32A)** NMR y MS confirmaron la estructura de **EJ-32A**

Una mezcla de 2-flluoro-4-metilbenzonitrilo **(EJ-32A)** (2g, 14 8 mmol), NBS (2 6g, 14 8 mmol) y benzoil peróxido (178mg, 0 74 mmol) en CCl_4 (30ml) fue refluida por 16 horas, luego enfriado y filtrado La mezcla fue luego concentrada y purificada con columna de gel de silicio para obtener 1 5g de aceite **EJ-32B** NMR y MS confirmaron la estructura de **EJ-32B**

N,N-(Boc)2NH (1 1g, 5 17 mmol) en THF (20 ml) fue enfriada a 0°C y se le añadió NaH (60%, 0 25g, 6 11 mmol) La mezcla se mantuvo revolviendo por 30 minutos, luego se añadió bencilbromuro **EJ-32B** (1g, 4 7 mmol) en THF (2ml) La mezcla fue removida durante 3 horas Luego se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3X15ml) El combinado EtOAc fue luego concentrado y recristalizado en hexano para obtener 0 6g de **EJ-32C** solido blanco NMR y MS confirmaron totalmente la estructura de **EJ-32C**

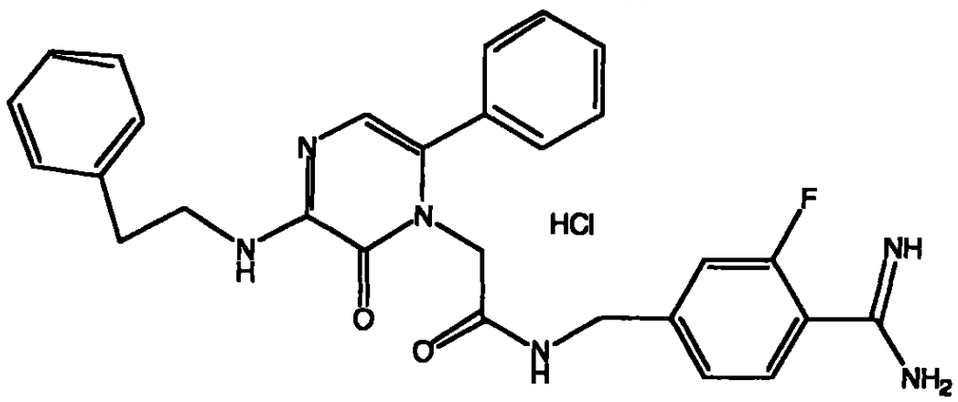
Al compuesto **EJ-32C** (200 MG) EN CH_2Cl_2 (3ml) se añadió TFA (1 5 ml) La mezcla de reacción fue agitada a RT por 3 horas y concentrada para proporcionar aceite **EJ-32D** el cual fue usado directamente para la reacción de acoplamiento de la siguiente amida

A 2-{5-cloro-6-(3-nitrofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil} ácido acético (227mg, 0 6 mmol) se añadió HOBt (106 1mg, 0 7 mmol) y EDC (126 7mg, 0 7 mmol) en DMF (3ml) La mezcla fue removida en RT por 30 minutos Luego la sal amina TFA **EJ-32D** en DMF (1 ml) y trietil amina (0 2 ml) se añadió a la mezcla la cual fue agitada toda la noche La mezcla se concentró, purificó para obtener 200 mg de sólido **EJ-32E** confirmado por NMR y MS

EJ-32E (0 2g) en THF (5ml) se añadió con Pd/C (10%, 20mg) La mezcla fue removida en RT bajo N_2 y luego un balón de gas H_2 fue conectado al frasco La reacción fue agitada durante 24 horas para completar la reacción La mezcla fue filtrada, lavada con etanol y luego secada para obtener 0 16 g de sólido blanco **EJ-32F** el cual fue usado directamente para la próxima reacción de ciclización

Al ácido acetohidroxámico (37 mg, 0 5 mmol) en DMF (2 ml) se añadió potasio t-butóxido (1M, 0 5ml, 0 5 mmol) a temperatura ambiente Después de revolver por 30 minutos, se añadió benzonitrilo **EJ-32F** (160 mg, 0 33 mmol) en DMF (2ml) La mezcla de reacción fue removida toda la noche y luego vertida dentro de una mezcla de solución salina y etil acetato La capa acuosa fue extraida con EtOAc (3X2ml) y el combinado EtOAc fue lavado con solucion salina, secado, concentrado y purificado sobre la fase inversa de HPLC para obtener 60 mg de la sal HCl NMR y MS confirmaron ambos la estructura del producto

Ejemplo 33

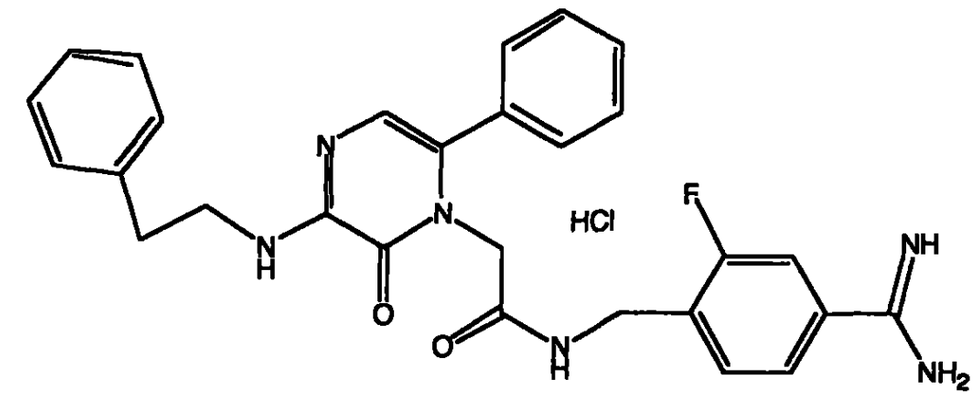


Por sustitución de 2-fluor-4-metilbenzonitrilo por 4-metilbenzonitrilo, 2-fluor-4-metilbenzonitrilo (**EJ-32A**) se convirtió en la sal protegida amidina, 4-(N-benciloxicarbonilamidino)-3-filuorobencilamina hidrógeno cloruro **EJ-33A** se caracterizó por MS (LR-ESI) m/z 302 $(M+H)^+$, ^{1}HNMR (DMSO, 300MHz) δ 8 75 (bs, 3H, $CH_2\underline{NH_3}$), δ 7 79-7 02 (m, 8H, aromático C<u>H</u>), δ 5 31-5 07 (m, 2H, $C_6H_5C\underline{H_2}$), δ 4 10 (s, 2H, $C\underline{H_2}NH_3$)

Usando el procedimiento del **Ejemplo 44** por sustitución de 2-[3-(N-{2-[(ter-butoxi)carbonilamino]etil}amino)-5-cloro-2-oxo-6-

fenilhidropirazinil] ácido acético, **EJ-33A** fue convertido en el producto que dio un m/z+1 de 499

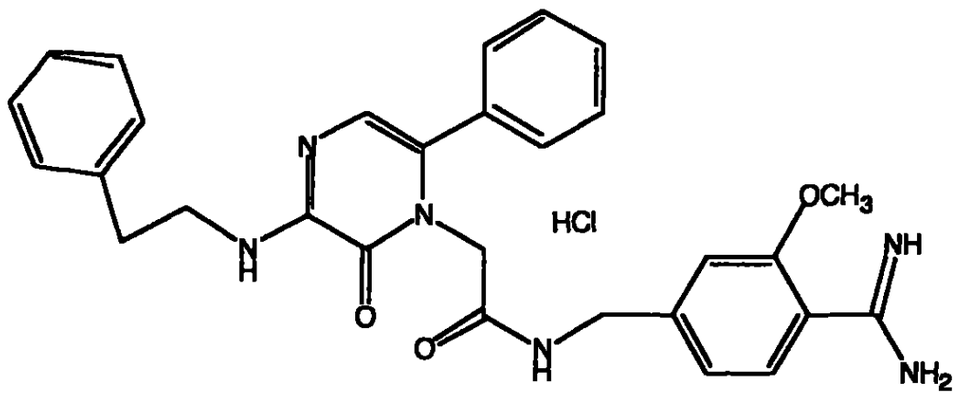
Ejemplo 34



Por sustitución de 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo por 4-metilbenzonitrilo, 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo se convirtió en la protegida amidina, sal 4-(N-benciloxicarbonilamidino)-2-fluorobencilamina hidrógeno cloruro (**EJ-34A**) usando el procedimiento reseñado en Synthetic Communications, 28(23), 4419-4429 (1998) para preparar sal 4-(N-benciloxicarbonilamidino)bencilamina hidrogeno cloruro **EJ-34A** se caracterizó por MS (LR-ESI) m/z 302 $(M+H)^+$, ^{1}HNMR (DMSO, 300MHz) δ 8 82 (bs, 3H, $CH_2N\underline{H}_3$), δ 7 92-7 26 (m, 8H, aromático CH), δ 5 32 (s, 2H, $C_6HC\underline{H}_2$), δ 4 10 (s, 2H, $C\underline{H}_2NH_3$)

Usando el procedimiento del **Ejemplo 44** por sustitución de 2-[3-({2-[(ter-butoxi)carbonilamino]etil}amino)-5-cloro-2-oxo-6-fenilhidropirazinil] ácido acético, **EJ-34A** fue convertido en el producto que dio un m/z+1 de 499

Ejemplo 35

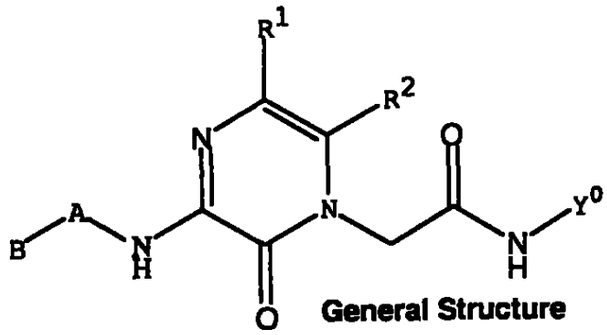


Mediante sustitución de 2-metoxi-4-metilbenzonitrilo por 4-metilbenzonitrilo, 2-metoxi-4-metilbenzonitrilo se convirtió en la sal protegida amidina, 4-(N-benciloxicarbonilamidino)-3-metoxibencilamina hidrógeno cloruro (**EJ-35A**), usando el procedimiento reseñado en Synthetic Communications, 28(23), 4419-4429 (1998) para preparar sal 4-(N-benciloxicarbonilamidino)bencilamina hidrógeno cloruro **EJ-35A** se caracterizó por MS (LR-ESI) m/z 314 $(M+H)^+$, ^{1}HNMR (DMSO, 300MHz) δ 7 77-6 95 (m, 8H, aromático C<u>H</u>), δ 4 74 (bs, 2H, $C_6H_5C\underline{H}_2$), δ 4 10-3 95 (m, 2H, $C\underline{H}_2NH_3$), δ 3 80 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$)

Usando el procedimiento del **Ejemplo 44** por sustitución de 2-[3-(N-{2-feniletil}amino)-2-oxo-6-fenilhidropirazinil] acido acético, (**EJ-1D**) por 2-[3-({2-[(ter-butoxi)carbonilamino]etil}amino)-5-cloro-2-oxo-6-fenilhidropirazinil] ácido acético, **EJ-35A** fue convertido en el producto que dio un m/z+1 de 511

Utilizando los procedimientos del **Esquema 1, Esquema 2** y los **Ejemplos** presentados aquí, con los reactivos adecuados, materiales iniciadores, las pirazinonas intermedias y adicionales de la presente invención fueron preparadas y dichas pirazinonas están resumidas en la Tabla 2

Tabla 2 Pirazinonas adicionales sustituidas de la presente invencion preparadas con base en los procedimientos de los Esquemas 1 y 2 y los Ejemplos aqui presentes

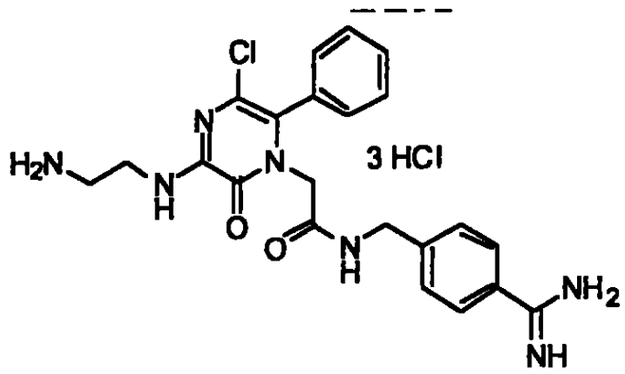


General Structure

Estructura General

Ej N°	R2	R1	B-A-	Y°	MW (m/z+1)
36	Fenilo	H	2-fenetilo	1-(4-guanidina)-2-butinilo	458
37	Fenilo	H	2-feniletilo	1-(4-guanidina)-*cis*-2-butenilo	460
38	Fenilo	H	2-feniletilo	(3-aminoindazol-5-il) metilo	494
39	Fenilo	H	2-feniletilo	(3-aminoindazol-6-il) metilo	494
40	3-amino-fenilo	Cl	ciclobutilo	(4-amidino-3-fluoro)-bencilo	498
41	3-amino-fenilo	Cl	ciclobutilo	(4-amidino-2-fluoro)-bencilo	511
42	3-amino-fenilo	Cl	isopropilo	(4-amidino-3-fluoro)-bencilo	486
43	3-amino-fenilo	H	isopropilo	(4-amidino-3-fluoro)-bencilo	452

Ejemplo 44



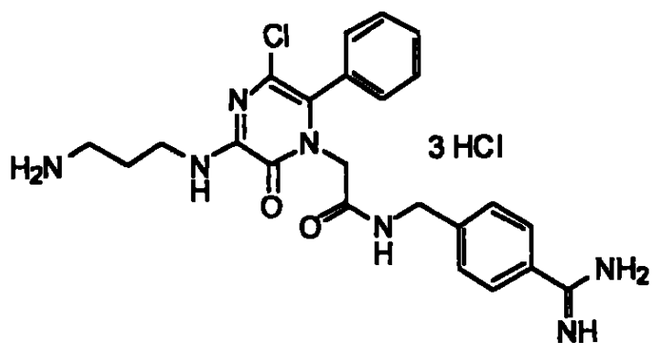
A una solución de 2-[3-({2-[(ter-butoxi)carbonilamino]etil}amino)-5-cloro-2-oxo-6-fenilhidropirazinil] acido acético (6 50 g, 15 38 mmol) preparado como se describe en **EJ-1C** usando 2-(ter-butoxicarbonilamino)etilamina en lugar de 2-feniletilamina en 100 0 ml dimetilformamida se añadió N,N-diisopropiletilamina (21 0 ml, 120 56 mmol), N-hidroxibenzotriazol (2 73 g, 20 21 mmol), y 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (3 84 g, 20 04 mmol) La mezcla resultante fue removida durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se añadió en una porcion (5 9723g, 18 68 mmol) de la amidina protegida, 4-(N-benciloxicarbonilamidino)bencilamina hidrogeno cloruro sal, preparado usando el procedimiento reseñado Synthetic Communications, 28(23), 4419-4429 (1998) La mezcla resultante fue removida toda la noche La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (250 ml) y lavada con 5% de ácido cítrico (1 x 50 ml), $NaHCO_3$ saturado (1 x 50 ml), y solucion salina (1 x 50 ml) La solución organica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada La reacción en crudo fue purificada por MPLC (80% etil acetato/hexanos) para dar un producto puro **EJ-44A** ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8 59-8 53 (1H), 7 99-7 96 (m, 2H), 7 81-7 75

240
.151

(m, 1H), 7 51-7 25 (m, 12H), 6 99 (br m, 1H), 5 14 (s, 2H), 4 32-4 27 (m, 4H), 3 42-3,35 (m, 4H), 3 24-3-20 (m, 2H), 1 41 (s, 9H), ^{13} C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166 6, 163 0, 156 5, 151 3, 149 9, 143 9, 137 8, 133 5, 132 6, 131 3, 130 1, 129 5, 129 2, 128 9, 128 7, 128 4, 127 7, 124 0, 78 5, 66 8, 49 3, 42 6, 36 5, 31 5, 29 0, HRMS (EI) calculado para $C_{35}H_{38}ClN_7O_6$ 688 2650, encontrado 688 2614

Una solución de pirazinona **EJ-44A** (334 4 mg, 0 4593 mmol) en 5 0 ml de etanol/4 M HCl en dioxano (3 1, 0 1 M) fue depurada con gas de hidrógeno A la solución se añadió 113 1 mg 10% Pd/C (húmedo), y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balon) por 18 horas aproximadamente La mezcla de reacción fue filtrada a través de un cojín de Celita 545 y enjuagada con etanol El solvente se retiró con presión reducida El aceite resultante fue triturado con etil éter para proporcionar el producto puro en forma de un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9 50 (s, 2H), 9 29 (s, 2H), 8 8/0 (s, 1H), 8 22 (s, 3H), 7 85-7 80 (m, 3H), 7 44 (br s, 3H), 7 27-7 24 (m, 4H), 4 23 (s, 4H), 3 58-3 54 (m, 4H), HRMS (ES) calculado para $C_{22}H_{25}ClN_7O_2$ 454 1758, encontrado 454 1741

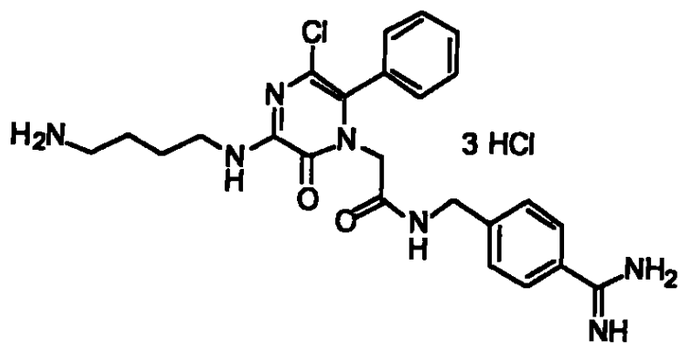
Ejemplo 45



241
240

Siguiendo el método del **Ejemplo 45** y sustituyendo 2-[3-({3-[(ter-butoxi)carbonilamino]propil}amino)-5-cloro-2-oxo-6-fenilhidropirazinil] acido acético por 2-[3-({2-[(ter-butoxi)carbonilamino]etil}amino)-5-cloro-2-oxo-6-fenilhidropirazinil] ácido acetico, se preparó el producto ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9 51 (br s, 2H), 8 28 (br s, 2H), 8 77 (s, 1H), 8 15 (3, 3H), 7 86-7 79 (m, 3H), 7 42 (s, 3H), 7 26-7 24 (m, 4H), 5 37 (br s, 2H), 4 21 (s, 4H), 3 39-3 29 (m, 2H), 2 81-2 76 (br s, 2H), 1 86 (br s, 2H), ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) d 166 7, 166 0, 151 2, 149 7, 146 0, 132 5, 131 1, 129 5, 128 8, 127 9, 126 8, 125 1, 123 9, 65 6, 56 6, 49 2, 42 4, 38 1, 37 3, 34 6, 26 7, 19 2, 15 8, HRMS (EI) calculado para $C_{23}H_{26}ClN_3O_6$ 469 1755, encontrado 469 1725

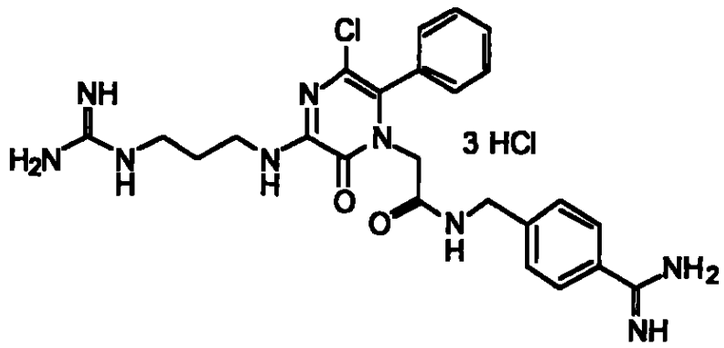
Ejemplo 46



Siguiendo el metodo del **Ejemplo 44** y sustituyendo 2-[3-({4-[(ter-butoxi)carbonilamino]butil}amino)-5-cloro-2-oxo-6-fenilhidropirazinil] acido acético por 2-[3-({2-[(ter-butoxi)carbonilamino]etil}amino)-5-cloro-2-oxo-6-fenilhidropirazinil] ácido acético, se preparó el producto ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9 49 (br s, 2H), 9 28 (s, 2H), 8 75 (s, 1H), 8 08 (s, 3H), 7 89-7 76 (m, 3H), 7 42 (s, 3H), 7 26-7 24 (m, 4H), 4 70 (br s, 4H),

4 23-4 21 (m, 3H), 2 73 (br s, 2H), 1 57 (br s, 3H), 1 03-0 96 (m, 2H), HRMS (EI) calculado para $C_{24}H_{29}ClN_7O_2$ 482 2071, encontrado 482 2040

Ejemplo 47



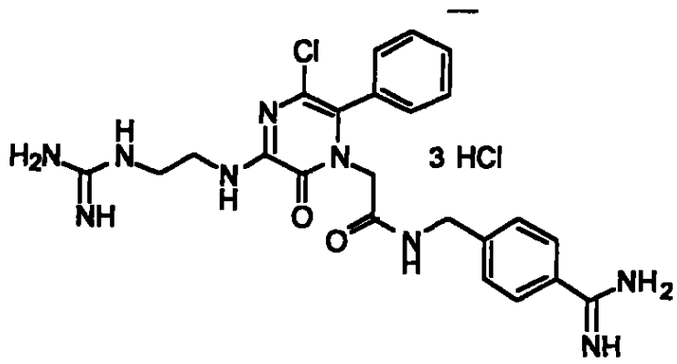
Una solución de 1-(N-{4-[N-benciloxicarbonilamidino]bencilamido}carbonilmetil)-3-({3-[(ter-butoxi)carbonilamino]propil}amino)-5-cloro-6-fenilpirazinona hidrocloruro (2 0075g, 2 859 mmol), preparada como un intermediario en el **Ejemplo 45**, en 28 0 ml de etanol/4 M HCl en dioxano (1 1, 0 1 M) se dejo revolviendo a temperatura ambiente por 4 horas aproximadamente El solvente fue retirado bajo presión reducida Purificación mediante trituración con etil éter dio el producto puro **EJ-47A** en forma de un sólido amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 11 67 (br s, 1H), 10 53 (br s, 1H), 8 90-8 87 (m, 1H), 8 30-8 25 (m, 3H), 7 89-7 83 (m, 1H), 7 75-7 73 (m, 2H), 7 46-7 23 (m, 13H), 5 532 (s, 2H), 4 26-4 23 (m, 3H), 3 50 (s, 2H), 3 36-3 35 (m, 2H), 2 75 (br m, 2H), HRMS (EI) calculado para $C_{31}H_{32}ClN_7O_4$ 602 2283, encontrado 602 2253

A una solución de amino pirazinona **EJ-47A** (1 9093 g, 2 684 mmol) en 10 0 ml dimetil formamina (0 25 M) se añadió trietilamina (1 90 ml, 13 63 mmol) A la mezcla resultante se añadió luego N,N'-di-BOC-N'-triflilguanidina (1 4021 g, 3 583 mmol, preparado de acuerdo a Feichtinger,

K , Zapf, C , Sings, H L , y Goodman, M , *J Org Chem* , 63, 3804-3805 (1998)) en una porción a temperatura ambiente La suspensión resultante fue dejada revolviendo durante toda la noche La mezcla de reacción fue diluida en etil acetato (250 ml) y lavada con $NaHCO_3$ saturado (2 x 100 ml) y solución salina (2 x 100 ml) La solución orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada Purificación mediante MPLC (75% etil acetato/hexanos) proporcionó **EJ-47B** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 11 53 (s, 1H), 8 55-8 48 (m, 2H), 7 97-7 93 (m, 4H), 7 49-7 24 (m, 13H), 5 13 (s, 2H), 4 30-4 25 (m, 4H), 3 90-3 33 (m, 4H), 1 84-1 79 (m, 2H), 1 49 (s, 9H), 1 41 (s, 9H) , HRMS (EI) calculado para $C_{42}H_{51}ClN_9O_8$ 844 3549, encontrado 844 3521

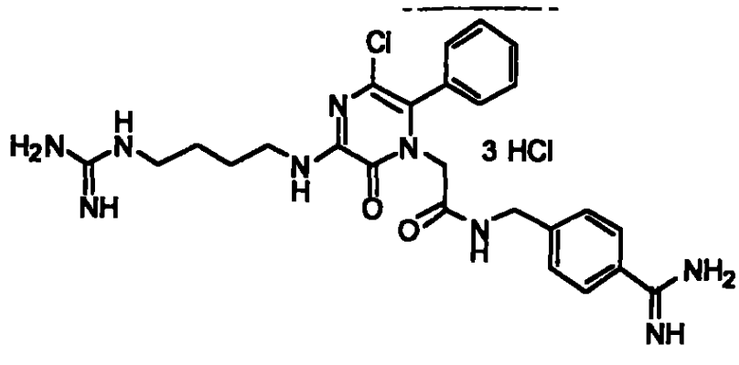
Una solución de pirazinona **EJ-47B** (1 5450 g, 1 8298 mmol) en 18 0 ml de etanol/4 M HCl en dioxano (3 1, 0 1 M) fue depurada con gas de hidrógeno A la solución se añadió 157 2 mg 10% Pd/C (humedo), y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) por 18 horas aproximadamente La mezcla de reacción fue filtrada a través de un cojín de Celita 545 y enjuagada con etanol El solvente se retiró con presión reducida El aceite resultante fue triturado con etil éter para proporcionar el producto puro en 63% rindió ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9 50 (s, 2H), 9 28 (s, 2H), 8 77 (s, 1H), 7 91 (s, 1H), 7 81-7 79 (m, 3H), 7 42 (br s, 4H), 7 26-7 24 (m, 5H), 6 28 (br s, 2H), 4 23-4 21 (m, 4H), 3 36-3 27 (m, 2H), 3 14-3 13 (br m, 2H), 1 77-1 74 (m, 2H), HRMS (ES) calculado para $C_{24}H_{29}ClN_9O_2$ 510 2133, encontrado 510 2080

Ejemplo 48



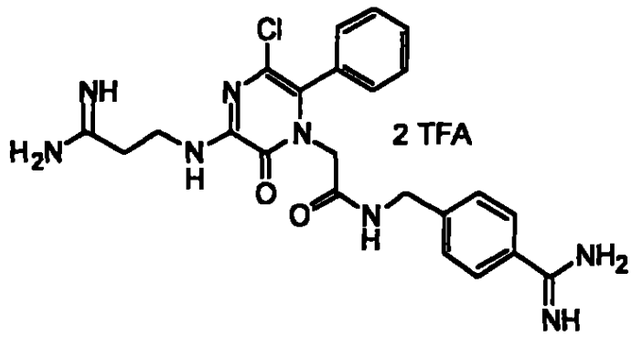
Usando el método del **Ejemplo 47** y sustituyendo 1-(N-{4-[N-benciloxicarbonilamidino]bencilamido}carbonilmetil)-3-({2-[ter-butoxi)carbonilamino]etil}amino)-5-cloro-6-fenilpirazinona hidrocloruro, preparado como un intermediario en **Ejemplo 44**, por el propil analogo empleado en el **Ejemplo 47**, se preparó el producto ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9 51 (s, 2H), 9 29 (s, 2H), 8 80 (s, 1H), 7 90-7 78 (m, 5H), 7 42-7 37 (s, 5H), 7 38-7 23 (m, 5H), 4 23 (s, 4H), 4 03 (s, 2H), 3 40-3 34 (m, 4H), HRMS (EI) calculado para $C_{23}H_{27}ClN_9O_2$ 496 1976, encontrado 496 1952

Ejemplo 49



Siguiendo el método del **Ejemplo 47** y sustituyendo 1-(N-{4-[N-benciloxicarbonilamidino]bencilamido}carbonilmetil)-3-({4-[ter-butoxi)carbonilamino]butil}amino)-5-cloro-6-fenilpirazinona hidrocloruro (2 0075 g, 2 859 mmol), preparado como un intermediario en **Ejemplo 46**, por el propil análogo empleado en el **Ejemplo 47**, se preparó el producto ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9 47 (s, 2H), 9 28 (s, 2H), 8 74-8 72 (m, 1H), 7 88 (br s, 1H), 7 80-7 73 (m, 3H), 7 43-7 31 (m, 4H), 7 27-7 20 (m, 5H), 5 36-5 32 (m, 3H), 4 25-4 21 (m, 4H), 3 28-3 27 (m, 2H), 3 10-3 08 (m, 2H), 1 58-1 53 (m, 2H), 1 48-1 43 (m, 2H), HRMS (EI) calculado para $C_{25}H_{31}ClN_9O_2$ 524 2289, encontrado 524 2292

Ejemplo 50



A una solución de 2-{5-cloro-3-[(2-cianoetil)amino]-2-oxo-6-fenilhidropirazinil} ácido acético (2 09 g, 6 28 mmol) en 31 0 ml dimetilformamida/tetrahidrofuran (1 1) se añadió N,N-diisopropiletilamina (5 50 ml, 31 57 mmol), N-hidroxibenzotriazol (1 02 g, 7 6 mmol), y 1-[3 (dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (1 45 g, 7 51 mmol) La mezcla resultante fue removida por 30 minutos A la mezcla de reacción se añadio luego 4-cianobencilamina (1 28 g, 7 57 mmol) en una porción La mezcla resultante fue dejada revolviendo toda la noche La mezcla de

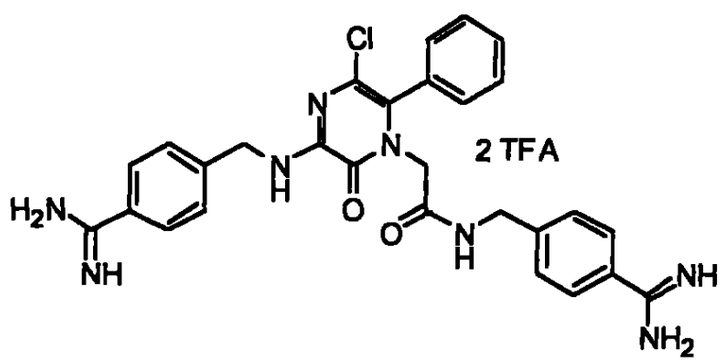
reacción fue diluida con etil acetato (250 ml) y lavada con 5% ácido cítrico (1 x 50 ml), $NaHCO_3$ saturado (1 x 50 ml) y solución salina (1 x 50 ml) La solución orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada La reacción cruda fue purificada por trituración con etil éter para dar **EJ-50A** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8 59 (t, *J*=5 6 Hz, 1H), 8 10 (t, *J*=5 6 Hz, 1H), 7 82 (d, *J*=8 1 Hz, 2H), 7 53-7 46 (m, 3H), 7 35-7 32 (m, 4H), 4 33-4 29 (m, 4H), 3 63-3 57 (m, 2H), 2 89 (t, *J*=6 3 Hz, 2H), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 166 7, 151 1, 149 6, 145 6, 132 93, 132 45, 131 16, 130 21, 129 55, 128 63, 124 97, 124 72, 120 0, 119 6, 110 4, 49 3, 42 6, 37 3, 17 3, HRMS (EI) calculado para $C_{23}H_{20}ClN_6O_2$ 447 1336, encontrado 447 1330

A una suspensión de bis-nitrilo pirazinona **EJ-50A** (2 26, 58 07 mmol) en 50 ml de etanol/H_2O (2 6 1, 0 1 M) se añadió hidroxilo amina hidrocloruro (2 61 g, 37 6 mmol) seguido de carbonato de potasio (3 08 g, 22 3 mmol) La suspensión blanca resultante fue agitada y calentada a 60°C toda la noche La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua (75 0 ml) La mezcla fue colocada en un baño de hielo, y el pH ajustado aproximadamente a 7 usando ácido diluido El precipitado que se formó fue recogido por filtración, lavado con agua fría y secado bajo vacío para obtener puro **EJ-50B** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9 63 (s, 1H), 8 95 (s, 1H), 8 47 (br s, 1H), 7 66-7 61 (m, 2H), 7 53-7 47 (m, 4H), 7 32 (d, *J*= 5 2 Hz), 7 16-7 13 (m, 2H), 5 83 (s, 2H), 5 47 (s, 2H), 4 25 (s, 4H), 3 61-3 53 (m, 2H), 2 39-2 35 (m, 2H), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 166 5, 151 68, 151 35, 151 23, 149 6, 140 3, 132 70, 132 63, 131 3, 130 1,

129 5, 127 6, 126 0, 125 3, 49 2, 42 6, 38 4, 30 6, HRMS (EI) calculado para $C_{23}H_{26}ClN_8O_4$ 513 1766, encontrado 513 1735

A una solución de Bis-hidroxiamidina **EJ-50B** (2 40 g, 4 67 mmol) en 19 0 ml de ácido acético (0 25 M) se añadió anhidrido acético (1 80 ml, 19 1 mmol) La mezcla resultante fue agitada por 10 minutos y depurada con gas hidrógeno Luego se añadió a la solucion Pd/C (humedo) y la mezcla resultante se dejó revolviendo bajo una atmósfera de hidrógeno (presion de balón) a temperatura ambiente, toda la noche La mezcla de reacción fue filtrada a través de un cojín Celita 545 y concentrada en vacio Purificación mediante HPLC (1% acetonitrilo a 60% acetonitrilo/H2O/0 1 % ácido trifluoroacetico) proporcionó el producto puro ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9 51 (s, 2H), 9 30 (s, 2H), 9 03 (s, 2H), 8 93 (s, 2H), 8 62-8 59 (m, 1H), 7 89-7 86 (m, 2H), 7 74 (d, *J*= 8 3 Hz, 2H), 7 47-7 40 (m, 3H), 7 28-7 23 (m, 4H), 4 27-4 24 (m, 4H), 3 63-3 59 (m, 2H), 2 70-2 68 (m, 2H), HRMS (EI) calculado para $C_{23}H_{26}ClN_8O_2$ 481 1867, encontrado 481 1836

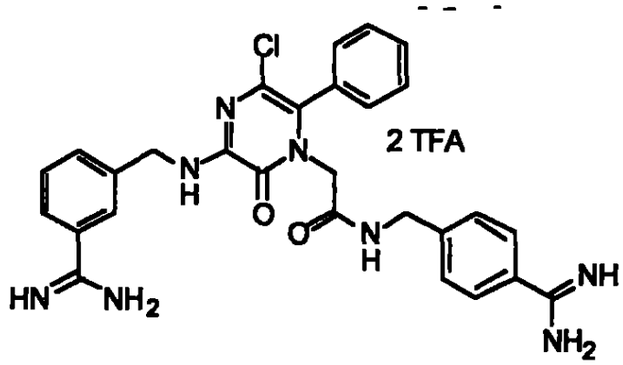
Ejemplo 51



Siguiendo el método del **Ejemplo 50** y sustituyendo 2-{5-cloro-3-[(4-cianobencil)amino]-2-oxo-6-fenilhidropirazinil} ácido acético por el 2-

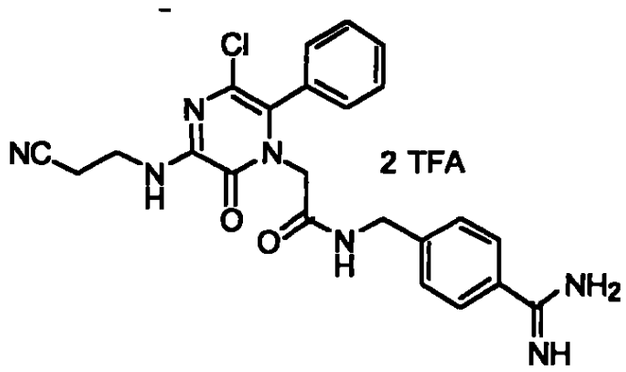
cianoetilamino análogo, se preparó el producto ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9 44 (d, *J*= 16 9 Hz, 3H), 9 26 (d, *J*= 17 2 Hz), 8 61 (br s, 1H), 8 47-8 44 (m, 1H), 7 74 (d, *J*= 7 0 Hz, 4H), 7 52 (d, *J*= Hz, 2H), 7 43-7 42 (m, 3H), 7 28-7 22 (m, 4H), 4 56-4 55 (m, 2H), 4 25 (s, 4H), HRMS (EI) calculado para $C_{28}H_{28}ClN_8O_2$ 543 2024, encontrado 543 1986

Ejemplo 52



Siguiendo el método del **Ejemplo 50** y sustituyendo 2-{5-cloro-3-[(3-cianobencil)amino]-2-oxo-6-fenilhidropirazinil} ácido acético por el 2-cianoetilamino análogo, se preparó el producto ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9 41 (s, 4H), 9 28 (d, *J*= 11 0 Hz, 4H), 8 61-8 58(m, 1H), 8 35-8 32 (m, 1H), 7 77-7 72 (m, 3H), 7 66-7 64 (m, 2H), 7 55-7 52 (m, 1H), 7 45-7 39 (m, 3H), 7 29-7 23 (m, 4H), 4 57-4 55 (m, 2H), 4 26-4 21 (m, 4H), ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) d 166 7, 166 1, 159 8, 159 4, 151 2, 149 6, 145 9, 140 6, 133 3, 132 4, 131 1, 130 1, 129 6, 129 5, 129 1, 128 7, 127 93, 127 86 127 3, 124 9, 124 5, 49 1, 44 0, 42 4, HRMS (EI) calculado para $C_{28}H_{28}ClN_8O_2$ 543 2024, encontrado 543 2032

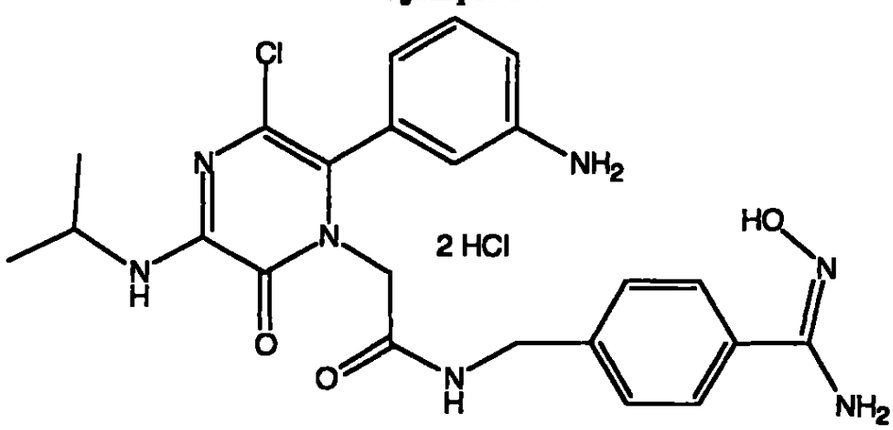
Ejemplo 53



A una solución de 2-{5-cloro-3-[(2-cianoetil)amino]-2-oxo-6-fenilhidropirazinil} ácido acético (1 45 g, 3 25 mmol) en 17 0 ml de dimetilformamida se añadio N,N-diisopropiletilamina (3 00 ml, 17 2 mmol), N-hidroxibenzotriazol (0 536 mg, 3 96 mmol), y 1-[3-(dimetilamino)prpil]-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (0 752 mg, 3 923 mmol) La mezcla resultante fue dejada revolviendo por 30 minutos La mezcla de reacción fue luego añadida la Cbz amidina protegida (1 2631 g, 3 950 mmol) preparada y usada en el **Ejemplo 44** en una porción La mezcla resultante fue dejada revolviendo toda la noche La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (250 ml) y lavada con 5% ácido cítrico (1 x 50 ml), $NaHCO_3$ saturado (1 x 50 ml) y solución salina (1 x 50 ml) La solución orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada La reacción cruda fue purificada mediante MPLC (100% etil acetato) para dar puro el **EJ-53A** en 82% rendimiento ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9 06 (br s, 1H), 8 50-8 47 (m, 1H), 8 05-8 02 (m, 1H), 7 89 (d, *J*= 8 2 Hz, 2H), 7 46-7 26 (m, 11H), 7 18 (d, *J*= 8 2 Hz, 2H), 5 07 (s, 2H), 4 24-4 21 (m, 4H), 3 55-3 51 (m, 2H), 2 83-2 80 (m, 2H), HRMS (EI) calculado para $C_{31}H_{28}ClN_7O_4$ 598 1970, encontrado 598 1970

A una solucion de pirazinona **EJ-53A** (1 497g, 2 50 mmol) en 25 0 ml etanol/4 M HCl en dioxano (3 1, 0 1 M) fue depurada con gas hidrógeno A la solución se le añadió 10% Pd/C (humedo) y la suspensión resultante fue dejada revolviendo a temperatura ambiente bajo una atmosfera de hidrogeno (presion de balon) por 18 horas aproximadamente La mezcla de reaccion fue filtrada a través de un cojín de Celita 545 y enjuagada en etanol El solvente se retiró bajo presión reducida Purificación mediante HPLC (5% acetonitrilo a 95% acetonitrilo/H2O/0 1% acido trifluoroacético) proporcionó el producto puro ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9 51 (s, 2H), 9 29 (s, 2H), 8 63-8 60 (m, 1H), 8 03-8 00 (m, 1H), 7 74 (d, J=8 3 Hz, 2H), 7 44-7 40 (m, 3H), 7 29-7 27 (m,4H), 4 27-4 24 (m, 4H), 3,55-3 51 (m, 3H), 2 83-2 80 (m, 3H), HRMS (ES) calculado para $C_{23}H_{23}ClN_7O_2$ 464 1602, encontrado 464 1624

Ejemplo 54



Una solución de *p*-bromofenetilamina (40g, 199 92 mmol) y anhídrido ftálico (29 6 g, 199 84 mmol) en 250 ml de dioxano y 25 ml de dimetilformamida fue calentada a 120°C por 24 horas El frasco fue luego enfriado, y el precipitado blanco resultante fue filtrado y lavado con metanol (200 ml) para dar **EJ-54A** en una cantidad y pureza excepcional

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7 8 (m, 2H), 7 7 (m, 2H), 7 4 (d, 2H), 7 1 (d, 2H), 3 8 (t, 2H), 2 95 (t, 2H), MS (ES) calculado para $C_{16}H_{12}BrNO_2$ 330, encontrado 331 (M+H)

Una solución purgada de nitrógeno de **EJ-54A** (40g, 121 15 mmol) y cobre (I) cianuro (16 28 g, 181 72 mmol) en 500 ml de dimetilformamida fue calentada a 170° por 24 horas Se retiró el solvente bajo vacío y el material resultante fue recogido en etil acetato La suspensión de etil acetato fue vaporizada a través de celita y concentrada bajo vacío El precipitado blanco resultante **EJ-54B** fue de un rendimiento y pureza excepcionales ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7 82 (m, 2H), 7 75 (m, 2H), 7 6 (d, 2H), 7 35 (d, 2H), 3 95 (t, 2H), 3 05 (t, 2H), MS (ES) calculado para $C_{17}H_{12}N_2O_2$ 276, encontrado 277 (M+H)

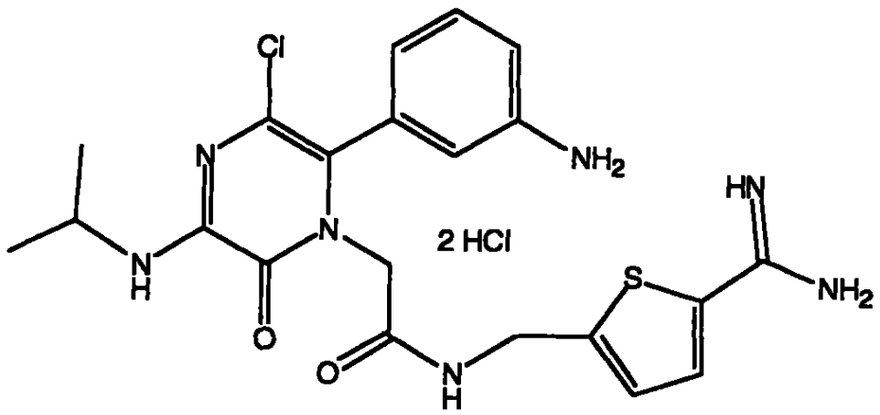
Una solución de *p*-cianofenetilamina **EJ-54B** (25 g, 90 48 mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (8g, 115 12 mmol) en 1 L de etanol y 20 ml (114 82 mmol) de diisopropiletilamina fue calentado a reflujo por 16 horas El frasco fue luego enfriado y el precipitado blanco resultante fue filtrado y secado al aire para dar **EJ-54C** en una cantidad y pureza adecuadas ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) d 7 75 (d, 2H), 7 55 (d, 2H), 7 25 (d, 2H), 7 2 (d, 2H), 3 8 (m, 2H), 2 95 (m, 2H), MS (ES) calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_3$ 309, encontrado 310 (M+H)

Una solución de *p*-(N-hidroxi)amidinofenetil ftalimida (**EJ-54C**) (4 53 g, 14 64 mmol) en 200ml de cloroformo fue tratada con hidrazina monohidrato (1 ml, 20 62 mmol) La reacción fue agitada vigorosamente a 50°C por 24 horas El frasco fue luego enfriado y el precipitado blanco

resultante fue filtrado y lavado con cloroformo (200 ml) Una mezcla 50 50 del producto **EJ-54D** y ftalidrazuro fue obtenida y usada como es ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) d 7 7 (d, 2H), 7 2 (d, 2H), 2 8 (t, 2H), 2 7 (m, 2H), MS (ES) calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_3$ 179, encontrado 180 (M+H)

Reaccionando **EJ-54D** conteniendo ftalidrazuro con 2-{5-cloro-6-(3-nitrofenil)-3-[-(1-metiletil)amino]-2-oxohidropirazinil} ácido acético en lugar de 2-{5-cloro-6-(3-nitrofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil} ácido acético y **EJ-27D** y luego hidrogenando el resultado intermedio de acuerdo con los dos procedimientos finales descritos en el **Ejemplo 27** dio el producto con un m/z+1 de 484

Ejemplo 55



Una solucion de diisopropilamina (35 3 ml, 0 251 moles) en tetrhidrofurano (500 ml) fue enfriada a –78°C bajo manto de nitrógeno A esto se añadió 1 6M n-butilitio en hexanos (157 ml, 0 251 moles) y se dejó revolviendo por 5 minutos Luego lentamente se añadió tiofeno-2-carbonitrilo (21 33 ml, 0 229 moles) en tetrahidrofurano (115 ml) y se dejó revolviendo Luego de 45 minutos se añadió NN-dimetilformamida (88 66 ml, 1 145 moles) a –78°C Después de 2 horas se añadió ácido cítrico (40 g) seguido de agua (240 ml) y agitado por 18 horas La reacción se concentró

en vacío, se transfirió a un embudo separador, diluida con solución salina, y extraída dos veces con éter Las capas combinadas de éter fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y retirado el solvente en vacío La cromatografía dio 15 8g (50%) de 2-ciano-5a-formiltiofeno (EJ-55A) en forma de un sólido marrón ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 10 2 (s, 1H), 7 79 (m, 1H), 7 30 (m, 1H)

2-Ciano-5-formiltiofeno (EJ-55A) (15 8 g, 0 229 moles) fue mezclado en etanol (375 ml), y borohidruro (4 36 g, 0 115 moles) añadido en porciones pequeñas Después de 15 minutos, se retiró el solvente en vacío y el residuo fue retirado en etil acetato Luego de que el etil acetato fue lavado con 1N sulfato hidrogenado de potasio y solución salina, la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y retirado el solvente en vacío El residuo fue secado en bomba de vacío para producir 9 57 g (59%) de alcohol EJ-55B en forma de un aceite pardo anaranjado ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7 53 (m, 1H), 7 00 (m, 1H), 4 88 (s, 2H), 2 84 (br s, 1H)

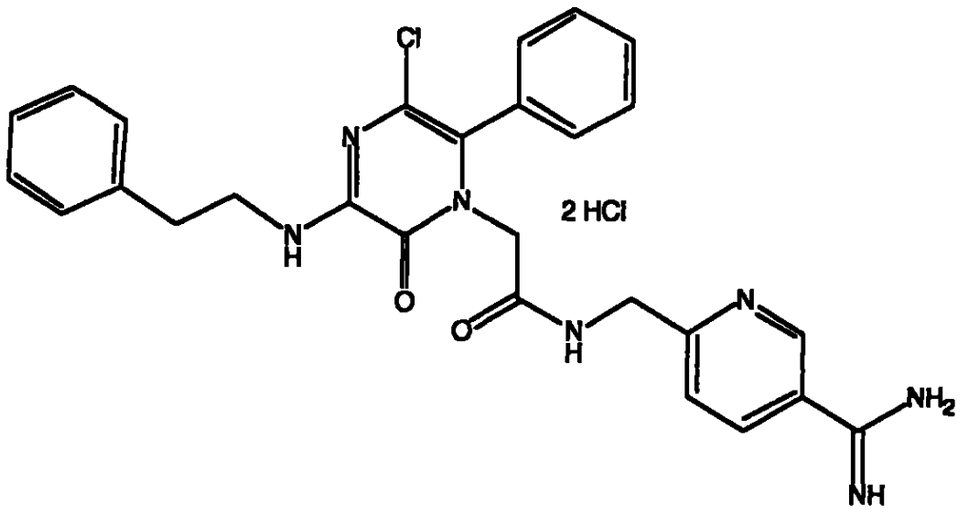
A una solución mezclada de EJ-55B (9 57 g, 0 069 moles) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió trifenilfosfina (19 86g, 0 075 moles) y tetrabromuro de carbono (25 11g, 0 075 moles) Luego de 18 horas, la reacción fue concentrada en vacío y el material crudo cromatografiado para producir EJ-55C en forma de un aceite marrón ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7 52 (m, 1H), 7 14 (m, 1H), 4 69 (s, 2H)

2-Aminometil-5-carbobenciloxiamidinotiofeno dihidrogeno cloruro sal (EJ-55D) fue preparado mediante el método reseñado en Synthetic

Communications, 28(23), 4419-4429 (1998) por sustitución de 5-bromometil-2-cianotiofeno (**EJ-55C**) por 4-cianobencil bromuro para dar, luego de trituración con acetonitrilo **EJ-55D** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) d 9 98 (br s, 1H), 8 83 (br s, 2H), 8 10 (s, 1H), 7 40-7 48 (m, 7H), 5 26 (s, 2H), 4 31 (s, 2H), HRMS calculado para $C_{14}H_{16}N_3O_2S$ 290 0963, encontrado 290 0949

Reaccionando **EJ-55D** con 2-{5-cloro-6-(3-nitrofenil)-3-[N-(1-metiletil)amino]-2-oxohidropirazinil}ácido acético en lugar de 2-{5-cloro-6-(3-nitrofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil}ácido acético y **EJ-27D** y luego hidrogenando el resultado intermedio de acuerdo con los dos procedimientos finales descritos en el **Ejemplo 27** dio el producto con un m/z+1 de 474

Ejemplo 56



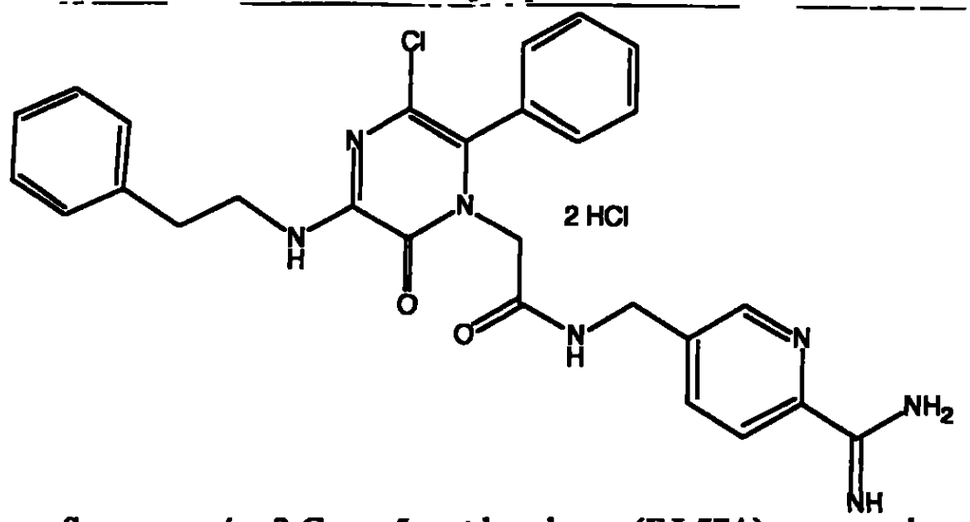
A una solución mezclada de 3-ciano-6-metilpiridina (20 g, 0 169 moles) en tetracloruro de carbono (850 ml) se añadió N-bromosuccinimuro (30g, 0 169 moles) y peróxido benzoilo (4 1g, 0 0169 moles) y la solución se calentó a reflujo Luego de 18 horas, el calor fue descontinuado, se

diluyó con tetracloruro de carbono (1 L) y se lavó dos veces con agua (1 L) El solvente fue retirado en vacío y el material crudo cromatografiado para dar 12 05 g (36%) de un sólido pardo oscuro **EJ-56A** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8 86 (d, 1H), 7 00 (m, 1H), 7 62 (m, 1H), 4 60 (s, 2H), ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 156 38, 147 70, 135 82, 118 98, 111 75, 104 66, 27 82, HRMS (EI) calculado para $C_7H_6BrN_2$ 196 9714, encontrad 196 9661

2-Aminometil-5-carbobenciloxiamidinopiridina dihidrógeno cloruro sal (**EJ-56B**) fue preparado por el método reseñado en Synthetic Communications, 28(23), 4419-4429 (1998) mediante sustitución 5-bromometil-2-cianopiridina (**EJ-55A**) por 4-cianobencil bromuro para dar **EJ-56B** HPLC/LRMS, 98% $(M+H)^+$ 285

Reaccionando **EJ-56B** con 2-{5-cloro-6-fenil-3-[N-(2-feniletil)amino]-2-oxohidropirazinil}ácido acético en lugar de 2-{5-cloro-6-(3-nitrofenil)-3-ciclobutilamino-2-oxohidropirazinil}ácido acético y **EJ-27D** y luego hidrogenando el resultado intermedio de acuerdo con los dos procedimientos finales descritos en el **Ejemplo 27** dio el producto con un m/z+1 de 482

Ejemplo 57



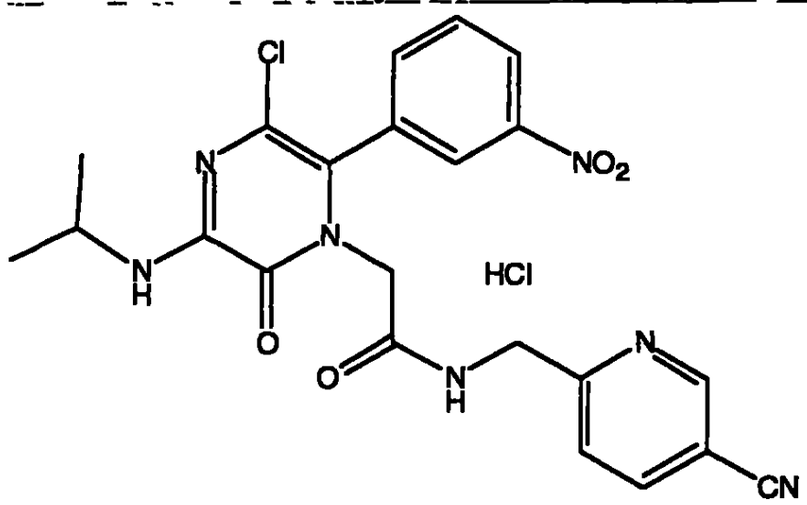
Se preparó 2-Ciano-5-metilpiridina (**EJ-57A**) siguiendo el procedimiento reseñado en Synthetic Communications, 19(13&14), 2371-2374 (1989) HRMS (EI) calculado para $C_7H_7H_2$ 119 0609, encontrado 119 0587

Mediante el procedimiento del **Ejemplo 56** y sustituyendo 2-ciano-5-metilpiridina por 3-ciano-6-metilpiridina, se preparó el intermedio 5-bromometil-2-cianopiridina (**EJ-57B**)

Se preparó 2-Aminometil-5-carbobenciloxiamidinopiridina dihidrógeno cloruro sal (**EJ-57C**) mediante el método reseñado en **Ejemplo 56** sustituyendo 5-bromometil-2-cianopiridina por 6-bromometil-3-cianopiridina HPLC/LRMS, 95% $(M+H)^+$ 285

Reaccionando 2-aminometil-t-carbobenciloxiamidinopiridina dihidrógeno cloruro sal (**EJ-57C**) con 2-{5-cloro-6-fenil-3-[N-(2-feniletil)amino]-2-oxohidropirazinil}ácido acético como se describe en el **Ejemplo 56** dio el producto con un m/z de 482

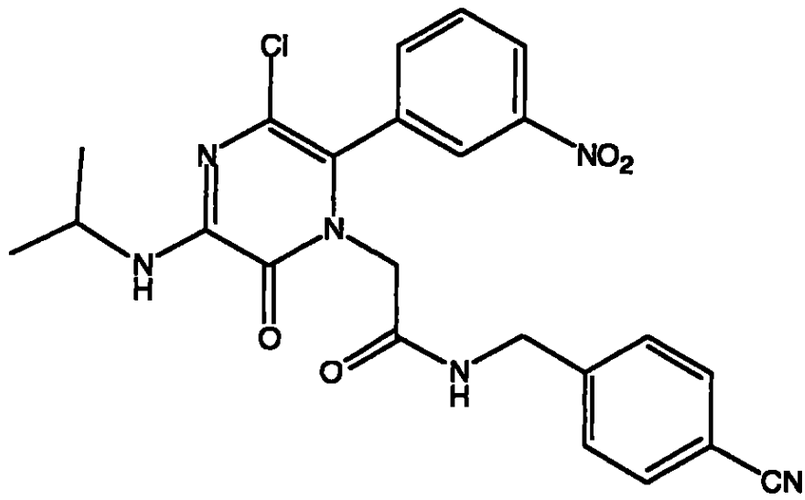
Ejemplo 58



Se preparó 2-Aminometil-5-cianopiridina hidrocloruro (**EJ-58A**) mediante la desprotección con 4N HCl Dioxano del intermedio 2-{N,N-bis-(ter-butoxicarbonil)aminometil}-5-cianopiridina usada para preparar 2-aminometil-5-carbobenciloxiamidinopiridina dihidrógeno cloruro sal en el **Ejemplo 56** ^{1}H NMR (400 MHz, D,SP) d 9 04 (s, 1H), 8 64 (br s, 2H), 8 34 (m, 1H), 7 69 (m, 2H), 4 25 (s, 2H), HRMS (EI) calculado para $C_7H_8N_3$ 134 0718, encontrado 134 0699

Usando el procedimiento del **Ejemplo 44** mediante sustitución de 2-[5-cloror-3-(N-{1-metiletil}amino)-2-oxo-6-fenilhidropirazinil] ácido acético (**EJ-1D**) por 2-[3-({2-[(ter-butoxi)carbonilamino]etil}amino)-5-cloro-2-oxo-6-fenilhidropirazinil] ácido acético, **EJ-58A** fue convertido en el producto que dio un m/z+1 de 482

Ejemplo 59

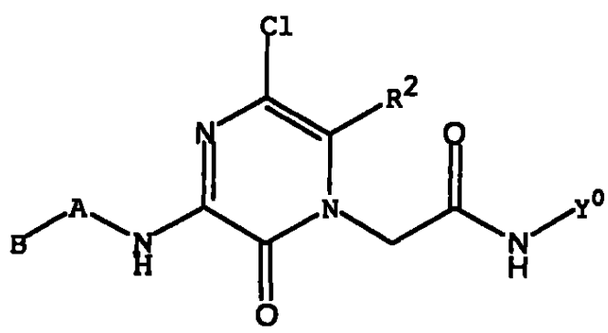


Se preparó 4-cianobencilamina hidrocloruro (**EJ-59A**) de 10g (0 030 moles) de 4-{N,N-bis-(ter-butoxicarbonil)aminometil}benzonitrilo, preparado segun Synthetic Communications, 28(23), 4419-4429 (1998), revolviéndolo en 4N HCl Dioxano (75 ml) Después de 3 horas, la solución se concentró en vacío y se trituró con éter El sólido fue recogido por filtración y secado al vacío para producir 5g (98%) de **EJ-59A** en forma de un sólido blanco ^{1}H NMR (DMSO) d 8 68 (br s, 2H), 7 84 (m, 2H), 7 67 (m, 2H), 4 06 (s, 2H), HRMS (EI) calculado para $C_8H_8N_2$ 133 0766, encontrado 133 0807

Usando el procedimiento del **Ejemplo 58**, el **EJ-59A** fue convertido en el producto que dio un m/z+1 de 481

Usando los procedimientos de los **Esquemas 1 y 2**, y los **Ejemplos** aquí presentes, con los reactivos adecuados, materiales iniciadores e intermedios, se prepararon las pirazinonas adicionales de la presente invención, las cuales están resumidas en la Tabla 3

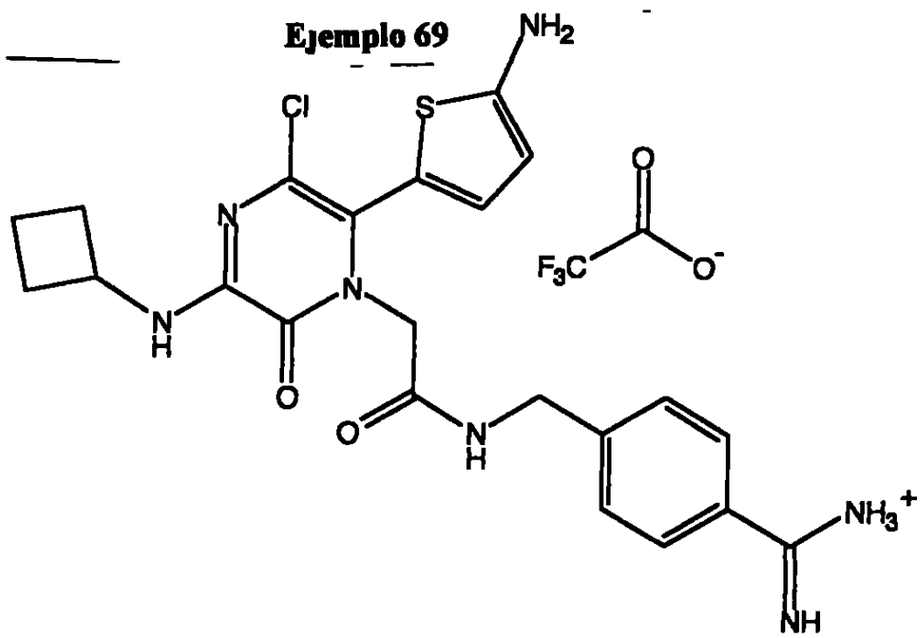
Tabla 3 Pirazinonas adicionales sustituidas de la presente invención preparadas segun los procedimientos de los Esquemas 1 y 2 y los Ejemplos aquí contenidos



Estructura General

Ej Nº	R^2	B-A-	Yº	MW (m/z+1)
60	Fenilo	2-feniletil	4-amidinobencil	487
61	3-Nitrofenil	isopropil	4-(N-hidroxiamidino) bencil	514
62	3-Aminofenil	isopropil	2-(4-amidinofenil) etilo	482
63	Fenilo	2-feniletil	2-(4-amidinofenil) etilo	495
64	3-Carbometoxi fenilo	isopropil	4-amidnobencil	511
65	3-Carboxifenil	isopropil	4-amidnobencil	497
66	2-hidroxifenil	ciclobutil	4-amidnobencil	481
67	3-hidroxifenil	ciclobutil	4-amidnobencil	481
68	3-acetamido fenil	isopropil	2-(4-amidinofenil) etilo	524

Ejemplo 69



Se sintetizó 1-benciloxicarbonilmetil-6-(5-bromotiofen-2-il)-3,5-dicloro pirazinona (**EJ-69A**) como se describe en los esquemas generales de la patente y como se describe, por ejemplo, específicamente para **EJ-1B** sustituyendo 5-bromotiofenecarbaldehido por benzaldehido **EJ-69A** es un sólido amarillo cristalino HPLC-MS (5 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 4 38 minutos, $M+Na^+$ = 494 9 para fórmula $C_{17}H_{11}BrCl_2N_2O_3SNa$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 4 62 (s, 2H), 5 19 (s, 2H), 6 79 (d, J=4 0 Hz, 1H), 7 00 (d, J=4 0 Hz, 1H), 7 32 (m, 2H), 7 37 (m, 3H), ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) d 49 0, 68 1, 117 8, 126 5, 128 6, 128 7, 128 8, 130 1, 130 7, 132 0, 134 5, 147 8, 151 9, 166 2

EJ-69A (12 15 g, 25 75 mmol) fue tratado con ciclobutilamina (3 80 g, 53 52 mmol) en 250 ml de tolueno a temperatura ambiente por 4 horas La solución de tolueno se lavó con una solución de cloruro de amonio saturado y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro Después de retirar el tolueno, el producto puro **EJ-69B** se obtuvo en forma de un sólido amarillo

(13 05 g, 99%) HPLC-MS (5 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 4 90 minutos, $M+H^+$= 508 0 para la fórmula $C_{21}H_{20}BrClN_3O_3S$

Se mezclaron potasio ftalimida (4 56 g, 24 6 mmol) y CuI (18 0 g, 94 7 mmol) en 200 ml de dimetilacetamida La mezcla fue removida a temperatura ambiente durante 10 minutos A esta mezcla se añadió el compuesto **EJ-69B** (12 0 g, 23 7 mmol) La mezcla resultante fue calentada a 160°C y agitada por 5 horas en una atmósfera abierta de aire La solución de reacción fue filtrada para retirar todo el sólido insoluble y fue concentrada vía destilación a alto vacío en un rotavapor El levantamiento de lo acuoso y la cromatografía con chorro de gel de silicio permitieron obtener el producto puro **EJ-69C** en forma de un sólido amarillo claro (6 8 g, 50%) con la formación del producto secundario des-bromo la razón del bajo rendimiento HPLC-MS (5 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 3 82 minutos, $M+H^+$= 575 5 para la fórmula $C_{29}H_{24}ClN_4O_5S$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 1 69 (m, 2H), 1 92 (m, 2H), 2 36 (m, 2H), 4 45 (m, 1H), 4 49 (s, 2H), 5 07 (s, 2H), 6 54 (d, J=8 0 Hz, 1H), 6 75 (d, J=3 6 Hz, 1H), 7 17-7 25 (m, 7H), 7 50 (d, J=4 0 Hz, 1H), 7 71 (dd, J=2 8, 5 2 Hz, 2H), 7 85 (dd, J=2 8, 5 2 Hz, 2H), ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) d 15 2, 30 9, 45 8, 47 4, 67 4, 114 7, 118,2, 123 9, 126 5, 128 28, 128 33, 128 36, 128 39, 128 42, 128 45, 129 5, 131 1, 134 8, 134 9, 135 7, 148 5, 150 8, 165 2, 166 9

El **EJ-69C** (0 55g, 096 mmol) fue tratado con 1 ml de Hidrazina en 10 ml de metanol y 5ml de diclorometan por 4 horas La solución de

reacción fue acidificada con 1H HCl y filtrada para retirar el residuo sólido El preparado acuoso da el producto crudo (90% puro) **EJ-69D** (0 49 g) HPLC-MS (5 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 3 29 minutos, $M+H^+$ = 445 3 para la fórmula $C_{21}H_{22}ClN_4O_3S$

El **EJ-69D** (0 48 g, 1 08 mmol) fue mezclado con Boc anhídrido (0 28 g, 1 30 mmol), trietilamina (0 22 g, 2 16 mmol) y DMAP (12 mg, 0 1 mmol) La mezcla reactiva fue agitada durante 4 horas a temperatura ambiente Después de un preparado acuoso, el producto crudo en 2 ml de CH_3CN y 2 ml THF fue tratado con 2 ml 1M LiOH por 3 horas El preparado acuoso produjo el ácido carboxílico crudo **EJ-69E** HPLC-MS (5 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 3 18 minutos, $M+H^+$ = 455 4 para la fórmula $C_{19}H_{24}ClN_4O_5S$

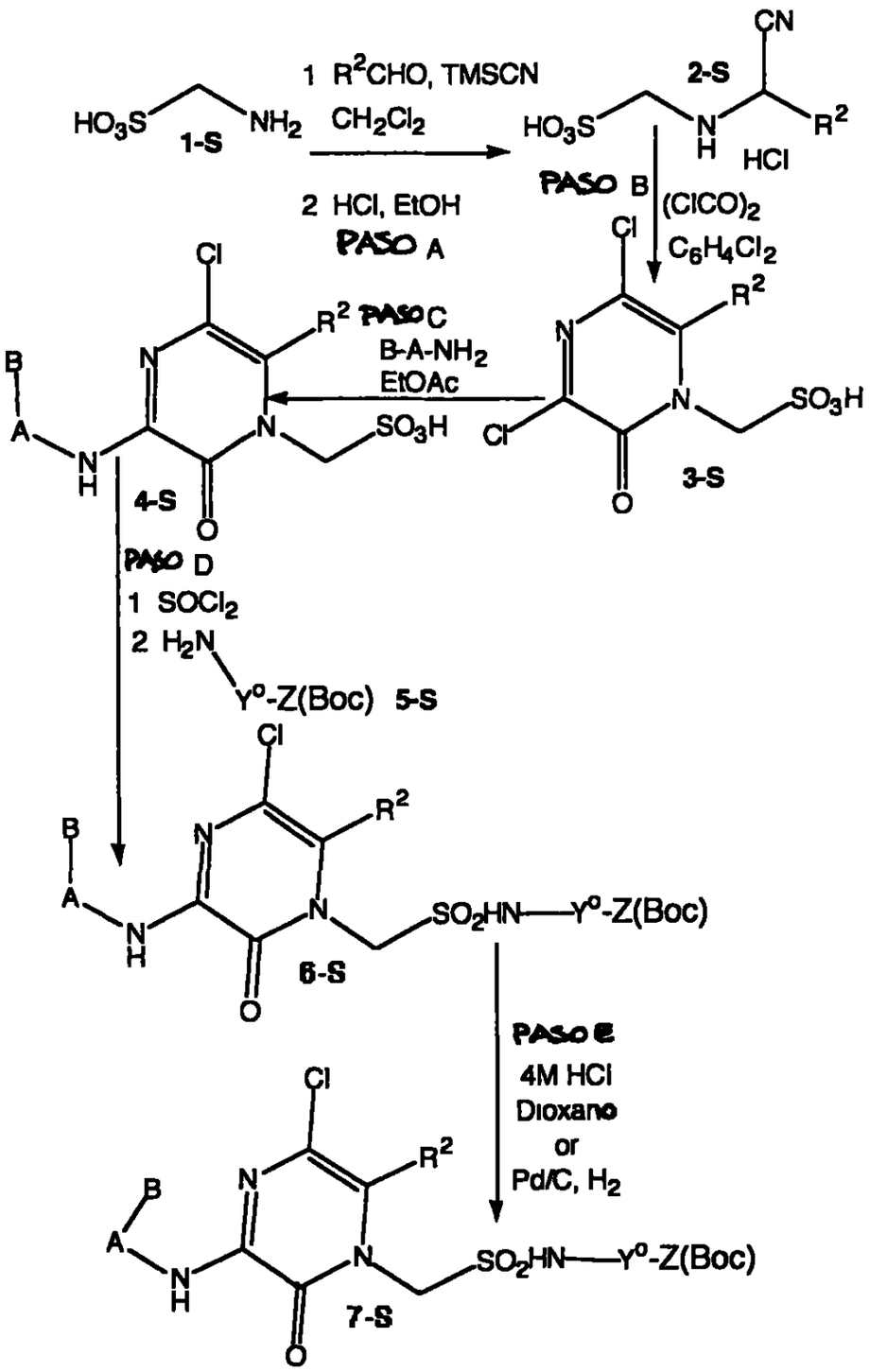
El **EJ-69E** fue añadido a la amidina protegida, 4-(N-benciloxicarbonilamidino)bencilamina hidrógeno cloruro sal, preparado usando el procedimiento reseñado Synthetic Communications, 28(23), 4419-4429 (1998) en la misma forma descrita anteriormente empleando EDC, HOBt y DIEA en DMF para dar el producto protegido **EJ-69F** El **EJ-69F** fue purificado mediante la fase inversa de HPLC usando columna C18 para dar un sólido blanquecino amorfo HPLC-MS (5 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 3 28 minutos, $M+H^+$ = 720 9 para la fórmula $C_{35}H_{38}ClN_7O_6S$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 1 49 (m, 9H), 1 80 (m, 2H), 2 03 (m, 2H), 2 45 (m, 2H), 4 3 (b,

2H), 4 49 (b, 3H), 5 07 (s, 2H), 6 66-6 78 (m, 2H), 7 0-7 18 (m, 2H), 7 33-7 47 (m, 5H)

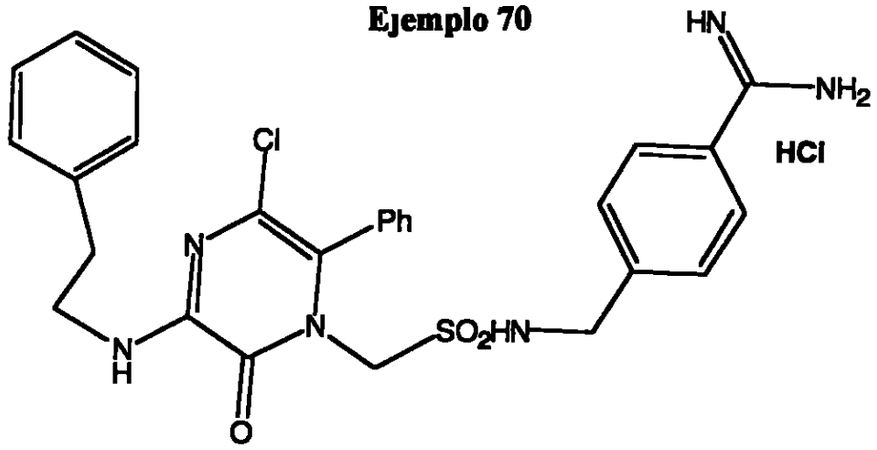
El **EJ-69F** fue convertido al producto mediante hidrogenación como se describe anteriormente Luego de la hidrogenación, fue tratado con solución de metanol saturado HCl para retirar el grupo Boc El producto fue purificado mediante la fase inversa de HPLC con una columna C18 con fase amóvil fue 0 1% TFA en agua y acetonitrilo para dar el producto como una sal TFA y un solido blanquecino amorfo HPLC-MS (5 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 1 94 minutos, $M+H^+$ = 486 4 para la fórmula $C_{22}H_{25}ClN_7O_2S$, ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) d 1 79 (m, 2H), 2 06 (m, 2H), 2 39 (m, 2H), 4 45 (s, 2H), 4 46 (m, 1H), 4 57 (s, 1H), 4 58 (s, 1H), 6 01 (d, J=4 Hz, 1H), 6 52 (m, 1H), 7 49 (d, J=8 4 Hz, 2H), 7 75 (m, 2H)

Sulfonilo análogos de pirazinonas entre los cuales un sulfonilo está presente como un reemplazo para el carbonil del acetamida en la posición N-1 de la pirazinona puede ser preparado usando el **Esquema 3: Sulfonil Pirazinona** detallado más abajo con el **Ejemplo 70** específico

Esquema 3 Sulfonil Pirazinonas



Ejemplo 70



Se añade lentamente Benzaldehido (1 eq) mediante una jeringa a una solución de ácido ammometanosulfónico (1 eq) en diclorometano a temperatura ambiente Se añade cianuro trimetilsilo (1 eq) por goteo mediante una jeringa sobre un período de 10 minutos La reacción se revuelve durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se concentra a presión reducida El residuo es diluido con etil acetato, lavado en solución salina, secado ($MgSO_4$) y concentrado El residuo es diluido con etil acetato (80 ml) y se añade 9 9 M HCl (1 05 eq) en etanol (preparado mediante adicion de 28 90 ml acetilo cloruro a 41 0 ml de etanol frío), resultando una precipitación del producto intermedio **EJ-70A** El precipitado es recogido por filtracion, lavado con etil éter y secado para dar el producto **EJ-70A**

A una suspensión de 1 eq de **EJ-70A** en seco 1,2-diclorobenceno (1 0 M) se añade cloruro oxalilo (4 eq) revolviendo a temperatura ambiente La suspensión resultante es calentada a 100°C por 18 horas aproximadamente La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se remueven los volátiles a presión reducida La solución restante es pasada a través de una columna de silicio gel (chorro de hexano, seguido de 50% etil

acetato/hexanos) La concentración de la solución da el producto crudo **EJ-70B**, el cual es purificado mediante columna de cromatografía

Se añade fenetilamina (3 eq) a la solución de **EJ-70B** (1 eq) en etil acetato a temperatura ambiente La solución resultante es calentada a reflujo por 18 horas La solución se deja enfriar a temperatura ambiente, resultando la formación de un precipitado espeso La mezcla de reacción es diluida con etil acetato, lavada con 0 5 H HCl, $NaHCO_3$ saturado y solución salina La solución orgánica es secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada para dar el producto crudo La recristalización desde el etil acetato y hexanos proporciona el producto puro **EJ-70C**

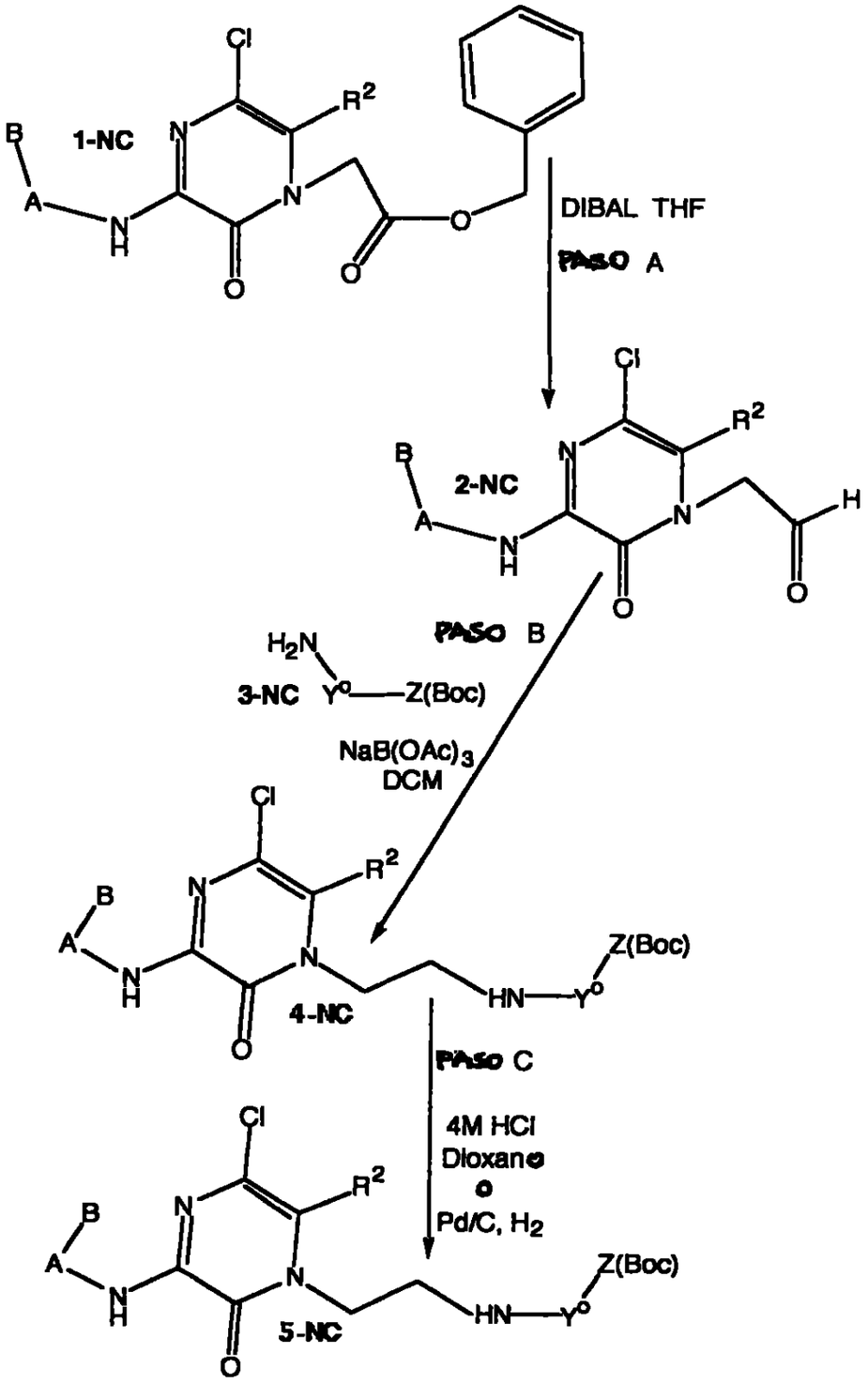
Una solución de 1 eq de **EJ-70C** en diclorometano con adición de varias gotas de dimetilformamida es enfriada a 0°C Se añade tionil cloruro (1 1 eq) por goteo y la solución es caldeada lentamente a temperatura ambiente Luego de la reacción completa, los componentes volátiles son retirados bajo presión reducida y el producto **EJ-70D** es utilizado inmediatamente en el siguiente paso

Al sulfonilo cloruro **EJ-70D** (1eq) en diclorometano se añade la amina, 4-(N-ter-butoxicarbonilamidino)bencilamina hidrocloruro, en DMF con 5 eq de N-metilmorfolina Luego de completarse la reacción, se añade polialdehido y/o resina poliamida (10 eq) para retirar cualquier resto de material iniciador que no hubiera reaccionado Las resinas son filtradas, enjuagadas con DMF/DCM (1 1) y los solventes son retirados bajo presión reducida para dar el producto puro **EJ-70E**

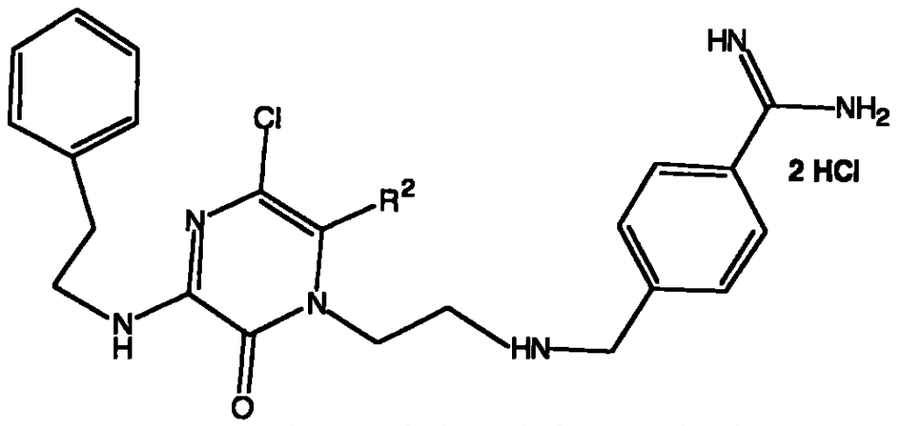
A 1 eq de **EJ-70E** se añade 40 eq de 4 M HCl/dioxano La solución resultante es agitada a temperatura ambiente toda la noche La solución es concentrada y el producto crudo es triturado con solvente para proporcionar el producto puro

Análogos metileno de pirazinonas de los cuales un metileno está presente como reemplazo para el carbonilo de la acetamida en la posición N-1 de la pirazinona pueden ser preparados empleando el **Esquema 4. Metileno Pirazinona** detallado más abajo de conformidad con el **Ejemplo 71** específico

Esquema 4 Metileno Pirazinona



Ejemplo 71



Se añade Diisobutilaluminio hidruro (1 05 equiv) sobre un periodo de 15 minutos a una solución enfriada (-78°C) de 1 eq de 1-benciloxicarbonilmetil-5-cloro-6-fenil-3-(2-feniletilamino)pirazinona en tetrahidrofurano Luego de revolver por 1 hora a –78°C, la reacción es ahogada lentamente a –78°C con metanol frío La mezcla es vertida lentamente en 1N HCl helado y la mezcla acuosa extraida con etil acetato Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas con $MgSO_4$, filtradas y los solventes retirados bajo presión reducida El producto crudo es purificado mediante columna cromatografica para proporcionar el producto purificado **EJ-71A**

Se añaden sodio triacetoxiborohidruro (1 2 eq) y una cantidad catalitica de ácido acético a la suspensión de 1 0 de **EJ-71A** y 1 0 eq de la amina, 4-(N-ter-butoxicarbonilamidino)bencilamina hidrocloruro, en diclorometano La suspension se aclara rápidamente y se hace homogénea La reacción es agitada por varias horas La solución es enfriada en un baño de hielo y basificada con 1 0 N NaOH La mezcla de reacción es secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada para dar el producto crudo El producto

crudo es purificado mediante cromatografía de gel de silicio para proporcionar el producto **EJ-71B**

A 1 eq de **EJ-71B** se añade 40 eq de 4 M HCl/dioxano La solución resultante se revuelve a temperatura ambiente durante toda la noche La solución es concentrada y el producto crudo es triturado con etil éter para obtener el producto puro

Robótica General y Procedimiento Experimental para la Síntesis Robótica paralela de una Serie de Amidas E-i y Z-i desde A-i

El **Esquema 5** muestra específicamente la derivación del andamiaje **A-i** para proporcionar el producto deseado **D-i** en un formato de síntesis de ordenamiento paralelo En un bloque de reacción para síntesis de ordenamiento paralelo, los productos de reacciones individuales fueron preparados en cada uno de los recipientes del bloque de reacción múltiple, en un formato dirigido espacialmente Una solución del andamiaje deseado **A-i** (cantidad limitante) en acetonitrilo (ACN) fue añadida a los recipientes de reacción seguida de una solución de excedente estequiométrico triple de la amina primaria **B-i** en acetonitrilo La amina primaria excedente fue usada como base y para efectuar la completa conversión del andamiaje **A-i** al producto **C-i** Las mezclas de reacción fueron incubadas a 70°C por 16-20 horas Luego de enfriarse a temperatura ambiente, cada recipiente de reacción fue cargado con un ml de metanol y un excedente (de 3 o 4 veces excedente estequiométrico) de hidróxido de potasio líquido El bloque de reacción fue sacudido verticalmente por 14-20 horas en un agitador orbital a temperatura ambiente El contenido de cada recipiente de reacción fue luego acidificado con HCl acuoso Cada recipiente de reacción fue luego abierto y la solución fue evaporada hasta secarse bajo N_2 y/o un aparato Savant La resina poliamina **R-1** (10-15 veces excedente estequiométrico) fue añadida al ácido carboxílico sólido seguida de diclorometano y agua (10 1) La mezcla fue sacudida lateralmente por 14-20 horas en un agitador orbital a temperatura ambiente (rotando los frascos por lo menos una vez de

manera que cada lado del frasco fue agitado por un mínimo de 2 horas) El producto deseado **D-1** fue aislado de los subproductos de reacción y excedentes de reactivo en la medida como el aducto insoluble **D-x**. La simple filtración de la resina-aducto insoluble **D-x** y el enjuague de la torta de resina con DMF, DCM, MeOH, y DCM proporcionaron el producto deseado enlazado con resina Después de secar la resina al vacío por 2 horas, un excedente de HCl/dioxano (7-8 veces excedente estequiométrico basado en la funcionalidad de la carga de amina) junto con diclorometano se añadió a cada recipiente de reacción para separar el producto deseado **D-1** de la resina El bloque de reacción fue sacudido lateralmente durante 2-20 horas en un agitador orbital a temperatura ambiente La simple filtración de la solución, el enjuague de la torta de resina con dimetilformamida/diclorometano, y la evaporación de los solventes proporcionó el producto deseado **D-1** en forma purificada

Los Esquemas 6 y 7 ilustran la conversión del andamiaje **D-1** conteniendo ácido carboxílico en el producto amina deseado **E-1** en un formato de síntesis paralela Un único andamiaje **D-1** fue añadido en forma de solución en diclorometano/dimetilformamida a cada recipiente de reacción Una solución de hidroxibenzotriazol **B-2** en diclorometano/dimetilformamida fue añadido a cada recipiente de reacción, seguido del reactivo carbodiimide enlazado con polímero **R-2** (1 5 veces excedente estequiométrico) El bloque de reacción paralela fue agitado verticalmente en un agitador orbital por 30 minutos a 1 hora Una cantidad limitante de la misma amina **B-3** (0 8 equivalentes) en DMF, junto con un

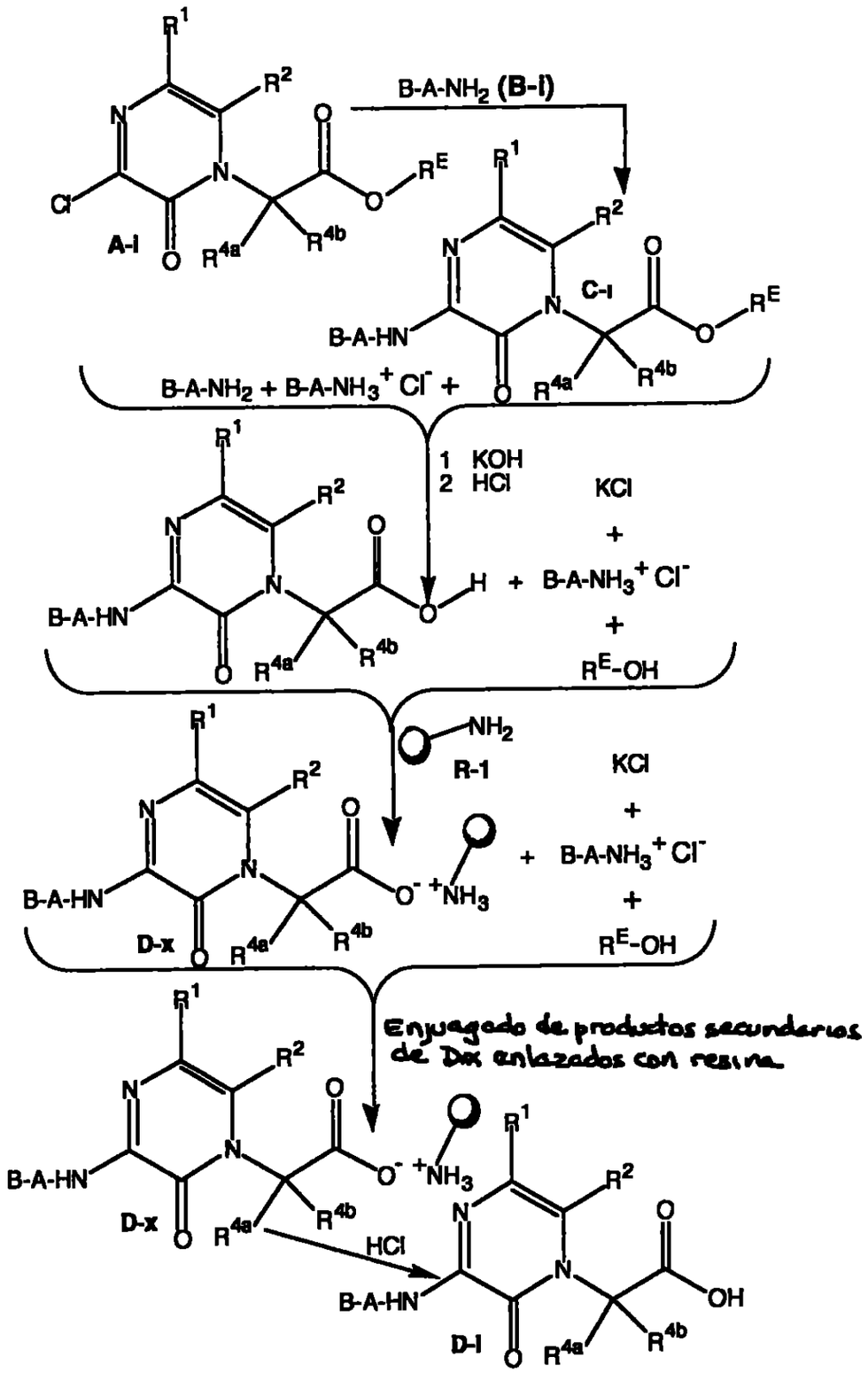
triple excedente estequiométrico de NMM si la amina **B-3** fue una sal, se añadió al contenido único de cada recipiente El bloque de reacción paralela fue luego agitado verticalmente en un agitador orbital por 2-3 horas a temperatura ambiente Un excedente de resma amino-funcionalizada **R-1** y resina aldehida **R-3**, junto con solvente diclorometano fueron añadidos a cada recipiente de reacción El bloque de reacción cargado con resina fue sacudido verticalmente por 2 horas en un agitador orbital a temperatura ambiente La resina **R-1** conteniendo amina aisló **B-2** y cualquier resto de **D-1** como sus aductos enlazados con resina, **B-4** y **D-2** respectivamente La resina conteniendo aldehido **R-3** aisló cualquier **B-3** que no hubiera reaccionado como sus aductos enlazados con resina **R-5** La filtración de las resinas insolubles y aductos de resina **R-1, R-2, R-3, R-4, R-5, B-4** y **D-2** y enjuague subsecuente de la cama de resina del recipiente con diclorometano/dimetilformamida proporcionaron filtrados conteniendo los productos purificados **E-1** La concentración de los filtrados dio los productos purificados **E-1**, los cuales fueron pesados y analizados mediante LC/MS

Para las aminas **B-3** que contienen un grupo de protección, se requirió un paso final de desprotección después de la reacción de acoplamiento (**Esquema 8**) Los residuos **E-i** fueron disueltos en metanol, se añadió Pd/C y las mezclas de reacción fueron revueltas bajo 10 psi de H_2 por 16-20 horas Las mezclas fueron filtradas a través de Celita, enjuagadas con metanol y concentradas para dar productos puros **Z-1**, los cuales fueron pesados y analizados mediante LC/MS En caso necesario, los productos

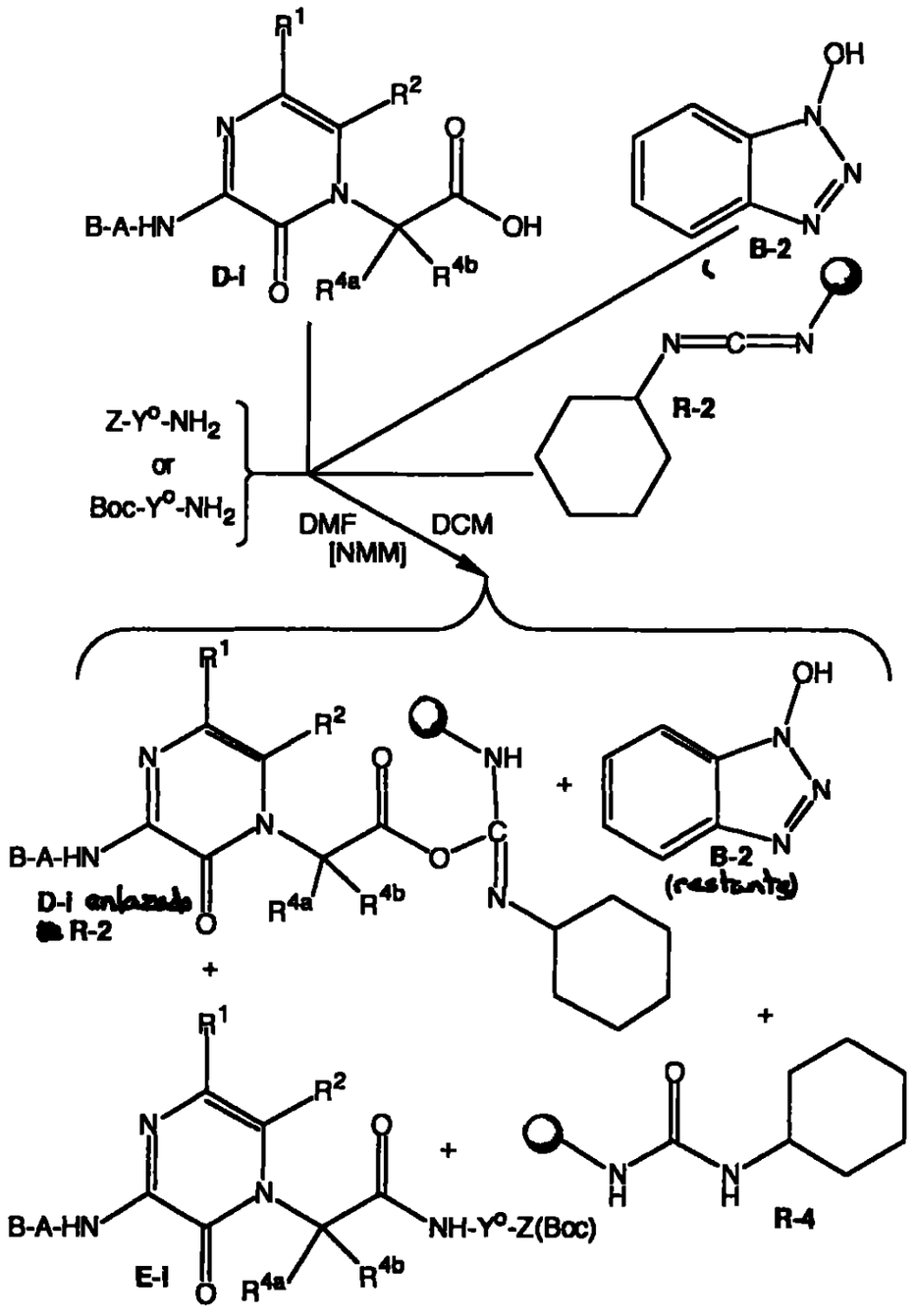
fueron purificados mediante la fase invertida de HPLC Inversamente, el paso de desprotección fue dado, según lo requerido, en presencia de formiato de amonio (5 veces excedente estequiometrico) en lugar de 10 psi de H_2

Un tercer método de desprotección emplea TMSI generado in situ Los residuos E-i fueron disueltos en acetonitrilo Se añadió yoduro de sodio y TMSCl (5 veces excedente estequiométrico de cada uno) y las mezclas de reacción fueron agitadas verticalmente a 55°C por 14-20 horas Metanol y resina (N,N-dimetil)aminometilpoliestireno se añadieron a cada recipiente, y las mezclas fueron agitadas por otras 3 horas Las mezclas fueron filtradas en Celita, enjuagadas con acetonitrilo y concentradas para dar productos Z-i, los cuales fueron pesados y analizados por LC/MS En caso necesario, los productos fueron purificados mediante la fase inversa de HPLC

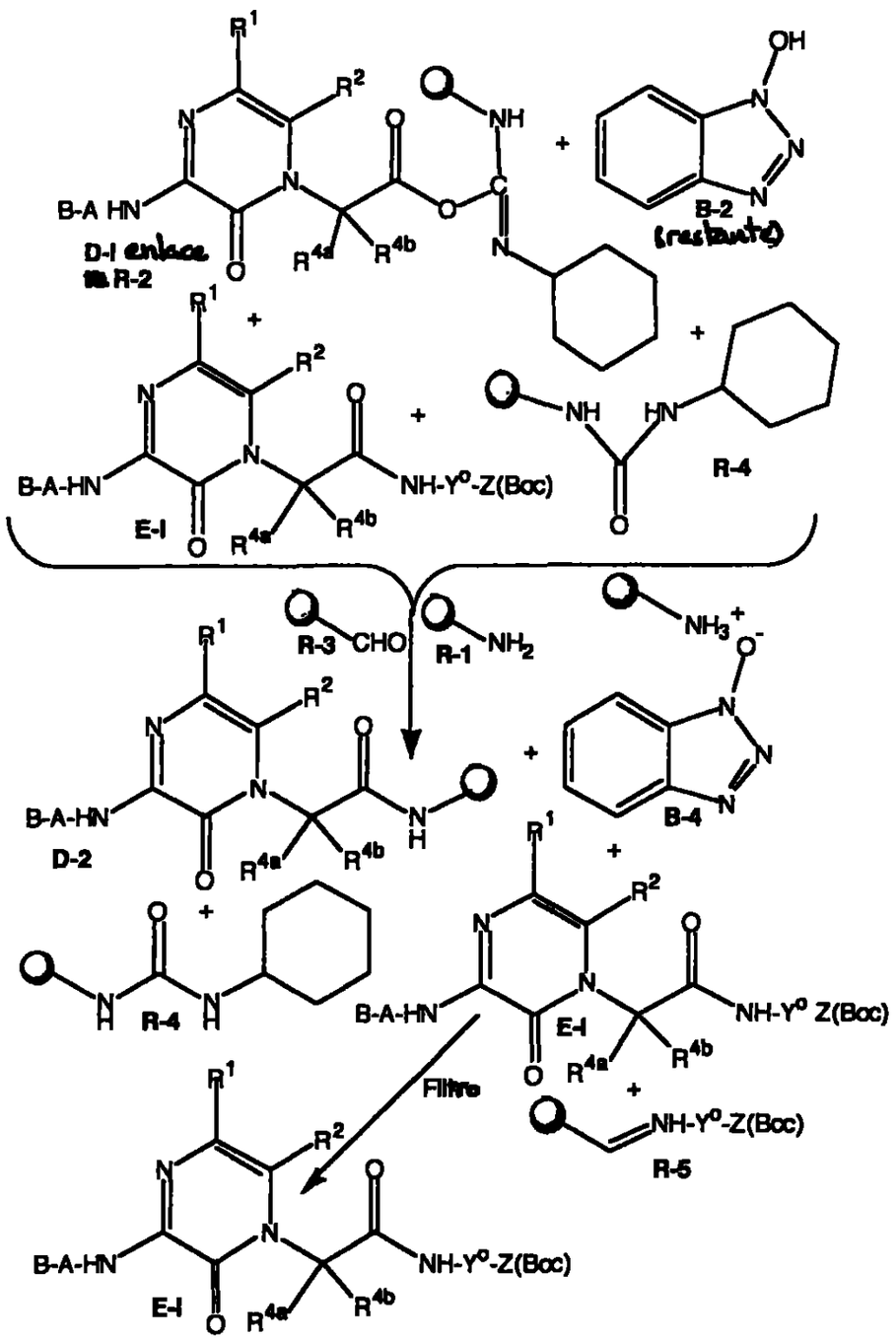
Esquema 5 Síntesis Robótica General



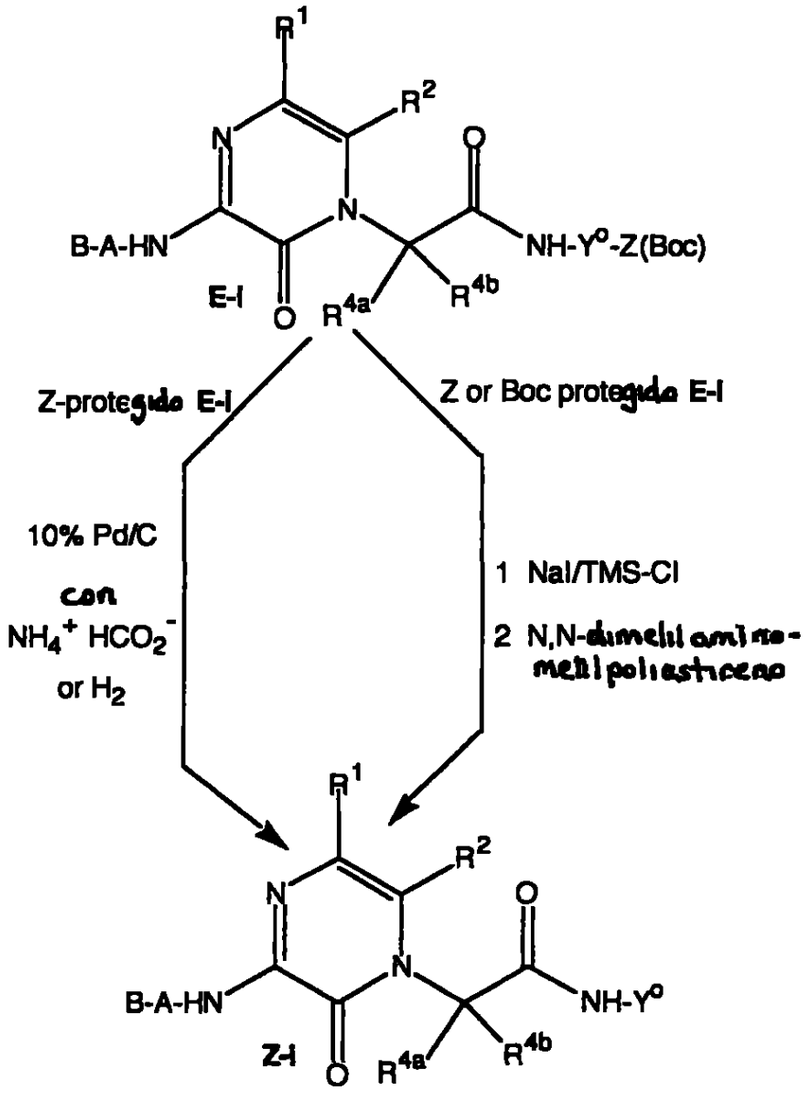
Esquema 6· Síntesis Robótica General (continuación)



Esquema 7: Síntesis Robotica General (continuación)



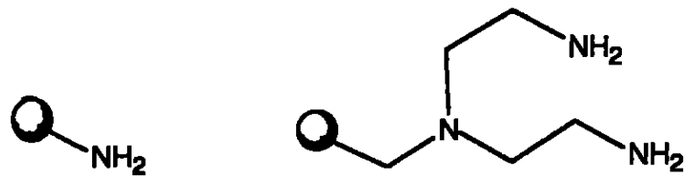
Esquema 8 Síntesis Robótica General (concluido)



Aunque los **Esquemas 5, 6, 7 y 8** describen el uso de series paralelas, técnica de biblioteca química, para preparar compuestos de formula general **D-I, E-I y Z-I**, se observo que cualquiera con conocimientos normales en el arte de la química orgánica sintética clásica estaria en capacidad de preparar **D-I, E-I y Z-I** mediante medios convencionales (preparando un compuesto a la vez en probetas convencionales y purificándolo por medios convencionales tales como la cromatografía y/o la cristalización)

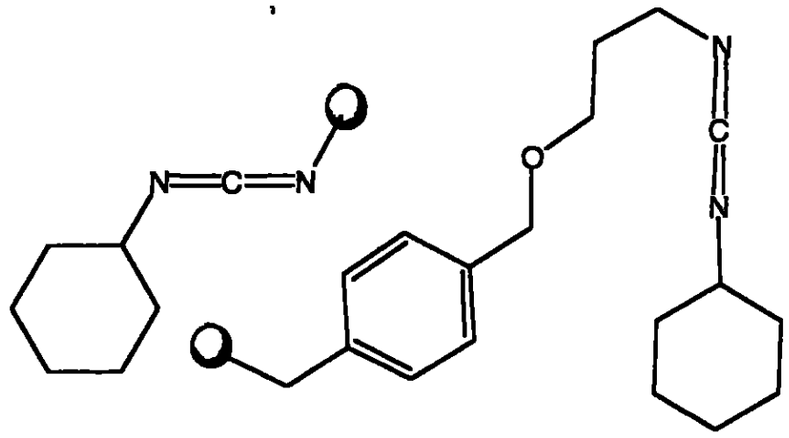
Las diversas resinas funcionalizadas empleadas para preparar y purificar las mezclas de reacción paralela, su fuente ya sea comercialmente o en la literatura científica, y las tres representaciones (es decir, para cada una, el numero R, una estructura funcional abreviada, y la actual estructura de enlace unitario de la resina) estan resumidas a continuación como sigue

R-1



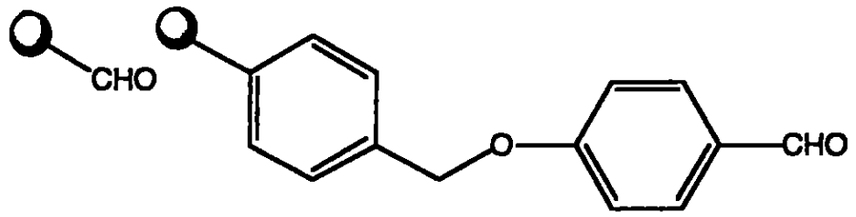
R-1 Referencia: Preparado según J J Parlow, D A Mischke, and S S Woodard, *J Organic Chemistry*, 62, 5908-5919 (1997)

R-2



R-2 Referencia: Polystyrene enlagado con N-ciclohexil carbodiimida (Argonaut Catalog Number 800371

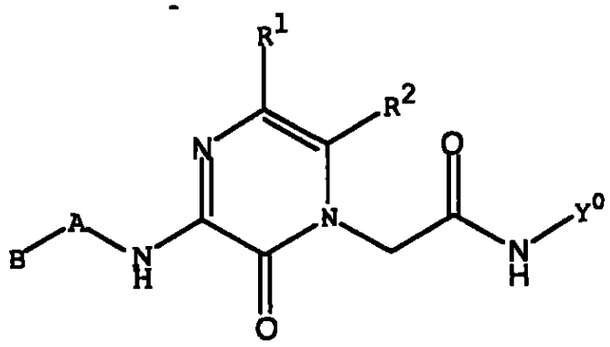
R-3



Los compuestos específicos preparados usando los **Esquemas 5 a 8** de **Robótica General Procedimiento Experimental**, y en general los métodos y procesos sintéticos revelados aquí, son enumerados más abajo en

las **Tablas 4 a 7** **Las Tablas 4 a 7** resumen además los datos de caracterización de masa espectral que confirmaron la estructura indicada para cada compuesto de la presente invención revelado en estas tablas

Tabla 4 Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante Robótica General y Procedimientos Experimentales



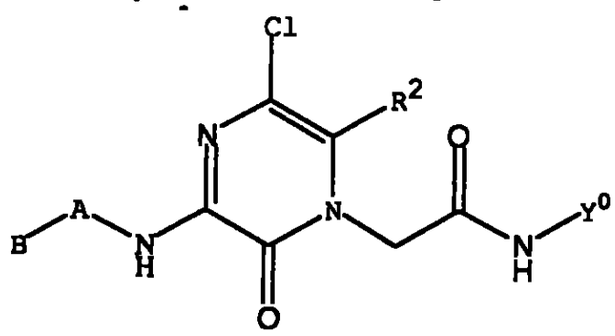
Estructura General

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	R^1	MW (m/z+1)
73	5-amino-2-fluorofenil	isopropil	4-amidino-2-fluorobencil	Cl	504
74	2-cloro-5-piridil	isopropil	4-amidino-2-fluorobencil	Cl	506
75	3-piridil	isopropil	4-amidinobencil	Cl	454
76	5-amino-2-metiltiofenil	isopropil	4-amidinobencil	Cl	515
77	3-nitrofenil	2-feniletil	4-amidinobencil	Cl	560 2
78	2-metilfenil	2-feniletil	4-amidinobencil	Cl	529 4
79	4-metilfenil	2-feniletil	4-amidinobencil	Cl	529 3
80	1-naftil	2-feniletil	4-amidinobencil	Cl	565 3
81	3-metilfenil	2-feniletil	4-amidinobencil	Cl	529 5
82	2-naftil	2-feniletil	4-amidinobencil	Cl	564 9
83	3-metilfenil	2-feniletil	4-amidinobencil	H	495 8
84	3-metilfenil	2-feniletil	4-amidinobencil	H	495 5
85	3-metilfenil	2-feniletil	4-amidinobencil	H	495 4
86	3-aminofenil	2-feniletil	4-amidinobencil	Cl	530 3
87	3-aminofenil	2-(3-cloro fenil)etil	4-amidinobencil	Cl	563 9

Tabla 4 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante Robótica General y Procedimientos Experimentales

Ej Nº	R^2	B-A-	Y^O	R^1	MW (m/z+1)
88	3-aminofenil	bencilo	4-amidinobencil	Cl	516 2
89	3-aminofenil	ciclobutil	2-feniletil	Cl	452 3
90	3-aminofenil	ciclobutil	4-amidinobencil	Cl	480 5
91	3-aminofenil	bencil	5-guanidino-1-oxo-1-(2-tiazolil)-2-pentil	Cl	608 4
92	3-aminofenil	ciclobutil	4-amidinobencil	H	446 2
93	3-aminofenil	t-butil	4-amidinobencil	Cl	482
94	3-aminofenil	N,N-dimetil amino	4-amidinobencil	Cl	469 2
95	3-(N-metilamino)fenil	2-feniletil	4-amidinobencil	Cl	543 9
96	3-(N-metilamino)fenil	isopropil	4-amidinobencil	Cl	481 6
97	2-metil-3-aminofenil	isopropil	4-amidinobencil	Cl	482 2
98	2-metil-3-aminofenil	isopropil	4-amidinobencil	H	448 8
99	3-aminofenil	ciclobutil	bencil	Cl	438 4

Tabla 5 Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante Robótica General y Procedimientos Experimentales



Estructura General

E_J N°	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
E-0001	metilo	bencil	2-(4-piridil)etil	412
E-0002	metilo	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	426
E-0003	metilo	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	460
E-0004	metilo	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	460
E-0005	metilo	2-(3-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	427
E-0006	metilo	2-(4-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	427
E-0007	metilo	2-(4-morfolinil)-etil	2-(4-piridil)etil	435
E-0008	metilo	4-piridilmetil	2-(4-piridil)etil	413
E-0009	fenil	bencil	2-(4-piridil)etil	474
E-0010	fenil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	488
E-0011	fenil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	522
E-0012	fenil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	522
E-0013	fenil	2-(3-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	489
E-0014	fenil	2-(4-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	489
E-0015	fenil	2-(4-morfolinil)-etil	2-(4-piridil)etil	497

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos Experimentales**

Ej. N°	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
E-0016	fenil	4-piridilmetil	2-(4-piridil)etil	475
E-0017	4-clorofenil	bencil	2-(4-piridil)etil	508
E-0018	4-clorofenil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	522
E-0019	4-clorofenil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	557
E-0020	4-clorofenil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	557
E-0021	4-clorofenil	2-(3-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	523
E-0022	4-clorofenil	2-(4-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	523
E-0023	4-clorofenil	2-(4-morfolinil)etil	2-(4-piridil)etil	531
E-0024	4-clorofenil	4-piridilmetil	2-(4-piridil)etil	509
E-0025	4-clorofenil	bencil	2-(4-piridil)etil	508
E-0026	4-clorofenil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	522
E-0027	4-clorofenil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	557
E-0028	4-clorofenil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	557
E-0029	4-clorofenil	2-(3-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	523
E-0030	4-clorofenil	2-(4-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	523
E-0031	4-clorofenil	2-(4-morfolinil)etil	2-(4-piridil)etil	531
E-0032	4-clorofenil	4-piridilmetil	2-(4-piridil)etil	509
E-0033	4-metoxifenil	bencil	2-(4-piridil)etil	504
E-0034	4-metoxifenil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	518
E-0035	4-metoxifenil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	552

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos Experimentales**

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
E-0036	4-metoxifenil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	552
E-0037	4-metoxifenil	2-(3-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	519
E-0038	4-metoxifenil	2-(4-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	519
E-0039	4-metoxifenil	2-(4-morfolinil)etil	2-(4-piridil)etil	527
E-0040	4-metoxifenil	4-piridilmetil	2-(4-piridil)etil	505
E-0041	3,4-metileno-dioxifenil	bencil	2-(4-piridil)etil	518
E-0042	3,4-metileno-dioxifenil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	532
E-0043	3,4-metileno-dioxifenil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	566
E-0044	3,4-metileno-dioxifenil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	566
E-0045	3,4-metileno-dioxifenil	2-(3-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	533
E-0046	3,4-metileno-dioxifenil	2-(4-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	533
E-0047	3,4-metileno-dioxifenil	2-(4-morfolinil)etil	2-(4-piridil)etil	541
E-0048	3,4-metileno-dioxifenil	4-piridilmetil	2-(4-piridil)etil	519
E-0049	4-bifenil	bencil	2-(4-piridil)etil	550

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante Robótica General y Procedimientos Experimentales

Ej Nº	R^2	B-A-	Y^O	MW (m/z+1)
E-0050	4-bifenil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	564
E-0051	4-bifenil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	599
E-0052	4-bifenil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	599
E-0053	4-bifenil	2-(3-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	565
E-0054	4-bifenil	2-(4-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	565
E-0055	4-bifenil	2-(4-morfolinil)etil	2-(4-piridil)etil	573
E-0056	4-bifenil	4-piridilmetil	2-(4-piridil)etil	551
E-0057	bencil	bencil	2-(4-piridil)etil	488
E-0058	bencil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	502
E-0059	bencil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	536
E-0060	bencil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	536
E-0061	bencil	2-(3-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	503
E-0062	bencil	2-(4-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	503
E-0063	bencil	2-(4-morfolinil)etil	2-(4-piridil)etil	511
E-0064	bencil	4-piridilmetil	2-(4-piridil)etil	489
E-0065	2-feniletil	bencil	2-(4-piridil)etil	502
E-0066	2-feniletil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	516
E-0067	2-feniletil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	550
E-0068	2-feniletil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	550
E-0069	2-feniletil	2-(3-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	517

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos Experimentales**

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^O	MW (m/z+1)
E-0070	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	2-(4-piridil)etil	517
E-0071	2-feniletil	2-(4-morfolini)etil	2-(4-piridil)etil	525
E-0072	2-feniletil	4-piridilmetil	2-(4-piridil)etil	503
E-0073	3-clorofenil	bencil	2-(4-piridil)etil	508
E-0074	3-clorofenil	bencil	2-(3-piridil)etil	508
E-0075	3-clorofenil	bencil	4-piperidinilmetil	573
E-0076	3-clorofenil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	522
E-0077	3-clorofenil	2-feniletil	2-(3-piridil)etil	522
E-0078	3-clorofenil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	587
E-0079	3-clorofenil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	557
E-0080	3-clorofenil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(3-piridil)etil	557
E-0081	3-clorofenil	2-(3-clorofenil)-etil	4-piperidinilmetil	622
E-0082	3-clorofenil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	557
E-0083	3-clorofenil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(3-piridil)etil	557
E-0084	3-clorofenil	2-(4-clorofenil)-etil	4-piperidinilmetil	622
E-0085	3-clorofenil	bencil	2-(4-piridil)etil	508
E-0086	3-clorofenil	bencil	2-(3-piridil)etil	508
E-0087	3-clorofenil	bencil	4-piperidinilmetil	573
E-0088	3-clorofenil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	522
E-0089	3-clorofenil	2-feniletil	2-(3-piridil)etil	522
E-0090	3-clorofenil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	587

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos Experimentales**

Ej Nº	R^2	B-A-	Y^O	MW (m/z+1)
E-0091	3-clorofenil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	557
E-0092	3-clorofenil	2-(3-clorofenil)-etil	2-(3-piridil)etil	557
E-0093	3-clorofenil	2-(3-clorofenil)-etil	4-piperidinilmetil	622
E-0094	3-clorofenil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(4-piridil)etil	557
E-0095	3-clorofenil	2-(4-clorofenil)-etil	2-(3-piridil)etil	557
E-0096	3-clorofenil	2-(4-clorofenil)-etil	4-piperidinilmetil	622
E-0097	4-metoxifenil	bencil	2-(4-piridil)etil	504
E-0098	4-metoxifenil	bencil	2-(3-piridil)etil	504
E-0099	4-metoxifenil	bencil	4-piperidinilmetil	569
E-0100	4-metoxifenil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	518
E-0101	4-metoxifenil	2-feniletil	2-(3-piridil)etil	518
E-0102	4-metoxifenil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	583
E-0103	4-metoxifenil	2-(3-clorofenil)etil	2-(4-piridil)etil	552
E-0104	4-metoxifenil	2-(3-clorofenil)etil	2-(3-piridil)etil	552

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos Experimentales**

Ej Nº	R^2	B-A-	Y^O	MW (m/z+1)
E-0105	4-metoxifenil	2-(3-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	617
E-0106	4-metoxifenil	2-(4-clorofenil)etil	2-(4-piridil)etil	552
E-0107	4-metoxifenil	2-(4-clorofenil)etil	2-(3-piridil)etil	552
E-0108	4-metoxifenil	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	617
E-0109	4-bifenil	bencil	2-(4-piridil)etil	550
E-0110	4-bifenil	bencil	2-(3-piridil)etil	550
E-0111	4-bifenil	bencil	4-piperidinilmetil	615
E-0112	4-bifenil	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	564
E-0113	4-bifenil	2-feniletil	2-(3-piridil)etil	564
E-0114	4-bifenil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	629
E-0115	4-bifenil	2-(3-clorofenil)etil	2-(4-piridil)etil	599
E-0116	4-bifenil	2-(3-clorofenil)etil	2-(3-piridil)etil	599
E-0117	4-bifenil	2-(3-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	663
E-0118	4-bifenil	2-(4-clorofenil)etil	2-(4-piridil)etil	599
E-0119	4-bifenil	2-(4-clorofenil)etil	2-(3-piridil)etil	599
E-0120	4-bifenil	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	663
E-0121	metil	bencil	4-piperidinilmetil	477
E-0122	metil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	491

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante Robótica General y Procedimientos Experimentales

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^O	MW (m/z+1)
E-0123	metilo	2-(3-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	525
E-0124	metilo	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	525
E-0125	metilo	2-(3-piridil)etil	4-piperidinilmetil	528
E-0126	metilo	2-(4-piridil)etil	4-piperidinilmetil	528
E-0127	metilo	2-(4-morfolinil)etil	4-piperidinilmetil	536
E-0128	metilo	2-(1-metilimidazol-4-il)etil	4-piperidinilmetil	531
E-0129	metilo	2-(1-metilimidazol-4-il)etil	4-piperidinilmetil	531
E-0130	metilo	4-piridilmetil	4-piperidinilmetil	514
E-0131	fenilo	bencil	4-piperidinilmetil	539
E-0132	fenilo	2-feniletil	4-piperidinilmetil	553
E-0133	fenilo	2-(3-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	587
E-0134	fenilo	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	587
E-0135	fenilo	2-(3-piridil)etil	4-piperidinilmetil	590
E-0136	fenilo	2-(4-piridil)etil	4-piperidinilmetil	590
E-0137	fenilo	2-(4-morfolinil)etil	4-piperidinilmetil	598
E-0138	fenilo	2-(1-metilimidazol-4-il)etil	4-piperidinilmetil	593

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos Experimentales**

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^O	MW (m/z+1)
E-0139	fenil	2-(1-metilimidazol-5-il)etil	4-piperidinilmetil	593
E-0140	fenil	4-piridilmetil	4-piperidinilmetil	576
E-0141	4-clorofenil	bencil	4-piperidinilmetil	573
E-0142	4-clorofenil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	587
E-0143	4-clorofenil	2-(3-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	622
E-0144	4-clorofenil	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	622
E-0145	4-clorofenil	2-(3-piridil)etil	4-piperidinilmetil	625
E-0146	4-clorofenil	2-(4-piridil)etil	4-piperidinilmetil	625
E-0147	4-clorofenil	2-(4-morfolinil)etil	4-piperidinilmetil	633
E-0148	4-clorofenil	2-(1-metilimidazol-4-il)etil	4-piperidinilmetil	628
E-0149	4-clorofenil	2-(1-metilimidazol-5 il)etil	4-piperidinilmetil	628
E-0150	4-clorofenil	4-piridilmetil	4-piperidinilmetil	611
E-0151	4-clorofenil	bencil	4-piperidinilmetil	573
E-0152	4-clorofenil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	587
E-0153	4-clorofenil	2-(3-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	622
E-0154	4-clorofenil	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	622
E-0155	4-clorofenil	2-(3-piridil)etil	4-piperidinilmetil	625

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos Experimentales**

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^O	MW (m/z+1)
E-0157	4-clorofenil	2-(4-morfolinil)etil	4-piperidinilmetil	633
E-0158	4-clorofenil	2-(1-metilimidazol-4-il)etil	4-piperidinilmetil	628
E-0159	4-clorofenil	2-(1-metilimidazol-5-il)etil	4-piperidinilmetil	628
E-0160	4-clorofenil	4-piridilmetil	4-piperidinilmetil	611
E-0161	4-metoxifenil	bencil	4-piperidinilmetil	569
E-0162	4-metoxifenil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	583
E-0163	4-metoxifenil	2-(3-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	617
E-0164	4-metoxifenil	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	617
E-0165	4-metoxifenil	2-(3-piridil)etil	4-piperidinilmetil	620
E-0166	4-metoxifenil	2-(4-piridil)etil	4-piperidinilmetil	620
E-0167	4-metoxifenil	2-(4-morfolinil)etil	4-piperidinilmetil	628
E-0168	4-metoxifenil	2-(1-metilimidazol-4-il)etil	4-piperidinilmetil	628
E-0169	4-metoxifenil	2-(1-metilimidazol-5-il)etil	4-piperidinilmetil	623

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos Experimentales**

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^O	MW (m/z+1)
E-0171	3,4-metileno-dioxifenil	bencil	4-piperidinilmetil	583
E-0172	3,4-metileno-dioxifenil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	597
E-0173	3,4-metileno-dioxifenil	2-(3-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	631
E-0174	3,4-metileno-dioxifenil	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	631
E-0175	3,4-metileno-dioxifenil	2-(3-piridil)etil	4-piperidinilmetil	634
E-0176	3,4-metileno-dioxifenil	2-(4-piridil)etil	4-piperidinilmetil	634
E-0177	3,4-metileno-dioxifenil	2-(4-morfolinil)etil	4-piperidinilmetil	642
E-0178	3,4-metileno-dioxifenil	2-(1-metilimidazol-4-il)etil	4-piperidinilmetil	637
E-0179	3,4-metileno-dioxifenil	2-(1-metilimidazol-5-il)etil	4-piperidinilmetil	637
E-0180	3,4-metileno-dioxifenil	4-piridilmetil	4-piperidinilmetil	620
E-0181	4-bifenil	bencil	4-piperidinilmetil	615
E-0182	4-bifenil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	629

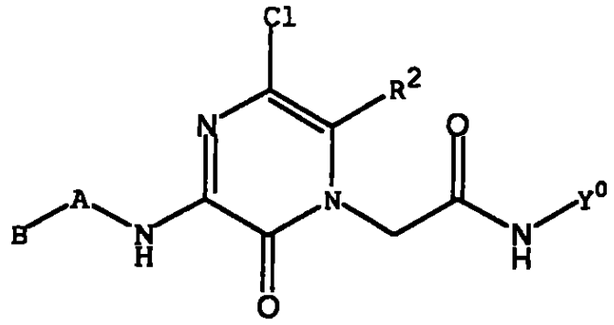
Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos Experimentales**

Ej. N°	R^2	B-A-	Y^O	MW (m/z+1)
E-0184	4-bifenil	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	663
E-0185	4-bifenil	2-(3-piridil)etil	4-piperidinilmetil	666
E-0186	4-bifenil	2-(6-piridil)etil	4-piperidinilmetil	666
E-0187	4-bifenil	2-(4-morfolinil)etil	4-piperidinilmetil	675
E-0188	4-bifenil	2-(1-metilimidazol-4-il)etil	4-piperidinilmetil	669
E-0189	4-bifenil	2-(1-metilimidazol-5-il)etil	4-piperidinilmetil	669
E-0190	4-bifenil	4-piridilmetil	4-piperidinilmetil	652
E-0191	bencil	bencil	4-piperidinilmetil	553
E-0192	bencil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	567
E-0193	bencil	2-(3-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	601
E-0194	bencil	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	601
E-0195	bencil	2-(3-piridil)etil	4-piperidinilmetil	604
E-0196	bencil	2-(4-piridil)etil	4-piperidinilmetil	604
E-0197	bencil	2-(4-morfolinil)etil	4-piperidinilmetil	612
E-0198	bencil	2-(1-metilimidazol-4-il)etil	4-piperidinilmetil	607

Tabla 5 (Continuación) Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos Experimentales**

Ej Nº	R^2	B-A-	Y^O	MW (m/z+1)
E-0200	bencil	4-piridilmetil	4-piperidinilmetil	590
E-0201	2-feniletil	bencil	4-piperidinilmetil	567
E-0202	2-feniletil	2-feniletil	4-piperidinilmetil	581
E-0203	2-feniletil	2-(3-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	615
E-0204	2-feniletil	2-(4-clorofenil)etil	4-piperidinilmetil	615
E-0205	2-feniletil	2-(3-piridil)etil	4-piperidinilmetil	618
E-0206	2-feniletil	2-(4-piridil)etil	4-piperidinilmetil	618
E-0207	2-feniletil	2-(4-morfolinil)etil	4-piperidinilmetil	626
E-0208	2-feniletil	2-(1-metilimidazol-4-il)etil	4-piperidinilmetil	621
E-0209	2-feniletil	2-(1-metilimidazol-5-il)etil	4-piperidinilmetil	621
E-0210	2-feniletil	4-piridilmetil	4-piperidinilmetil	604

Tabla 6 Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante Robótica General y Procedimientos experimentales



Ej Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1471-1	metilo	bencil	4-amidinobencil	439
1471-2	metilo	2-(4-clorofenil)- etil	4-amidinobencil	488
1471-3	metilo	4-piridilmetil	4-amidinobencil	440
1471-4	metilo	2-(4-morfolinil)-etil	4-amidinobencil	462
1471-5	metilo	2-(4-piridil)etil	4-amidinobencil	454
1471-6	metilo	2-(3-clorofenil)etil	4-amidinobencil	488
1471-7	metilo	2-feniletil	4-amidinobencil	453
1471-8	metilo	2-(3-piridil)etil	4-amidinobencil	454
1471-9	fenilo	bencil	4-amidinobencil	501
1471-10	fenilo	2-(4-clorofenil)etil	4-amidinobencil	550
1471-11	fenilo	4-piridilmetil	4-amidinobencil	502
1471-12	fenilo	2-(4-morfolinil)-etil	4-amidinobencil	525
1471-13	fenilo	2-(4-piridil)etil	4-amidinobencil	517
1471-14	fenilo	2-(3-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	550
1471-15	fenilo	2-feniletil	4-amidinobencil	516
1471-16	fenilo	2-(3-piridil)etil	4-amidinobencil	517
1471-17	4-Cl-fenil	bencil	4-amidinobencil	536
1471-18	4-Cl-fenil	2-(4-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	584
1471-19	4-Cl-fenil	4-piridilmetil	4-amidinobencil	537
1471-20	4-Cl-fenil	2-(4-morfolinil)etil	4-amidinobencil	559
1471-21	4-Cl-fenil	2-(4-piridil)etil	4-amidinobencil	551

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1471-22	4-Cl-fenil	2-(3-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	584
1471-23	4-Cl-fenil	2-feniletil	4-amidinobencil	550
1471-24	4-Cl-fenil	2-(3-piridil)etil	4-amidinobencil	551
1471-25	3-Cl-fenil	bencil	4-amidinobencil	536
1471-26	3-Cl-fenil	2-(4-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	584
1471-27	3-Cl-fenil	4-piridilmetil	4-amidinobencil	537
1471-28	3-Cl-fenil	2-(4-morfolinil)-etil	4-amidinobencil	559
1471-29	3-Cl-fenil	2-(4-piridil)etil	4-amidinobencil	551
1471-30	3-Cl-fenil	2-(3-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	584
1471-31	3-Cl-fenil	2-feniletil	4-amidinobencil	550
1471-32	3-Cl-fenil	2-(3-piridil)etil	4-amidinobencil	551
1471-33	4-metoxifenil	bencil	4-amidinobencil	532
1471-34	4-metoxifenil	2-(4-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	580
1471-35	4-metoxifenil	4-piridilmetil	4-amidinobencil	533
1471-36	4-metoxifenil	2-(4-morfolinil)-etil	4-amidinobencil	555
1471-37	4-metoxifenil	2-(4-piridil)etil	4-amidinobencil	547
1471-38	4-metoxifenil	2-(3-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	580
1471-39	4-metoxifenil	2-feniletil	4-amidinobencil	546
1471-40	4-metoxifenil	2-(3-piridil)etil	4-amidinobencil	547
1471-41	3,4-metileno-dioxifenil	bencil	4-amidinobencil	545
1471-42	3,4-metileno-dioxifenil	2-(4-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	594
1471-43	3,4-metileno-dioxifenil	4-piridilmetil	4-amidinobencil	546
1471-44	3,4-metileno-dioxifenil	2-(4-morfolinil)-etil	4-amidinobencil	569

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1471-45	3,4-metileno-dioxifenil	2-(4-piridil)etil	4-amidinobencil	561
1471-46	3,4-metileno-dioxifenil	2-(3-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	594
1471-47	3,4-metileno-dioxifenil	2-feniletil	4-amidinobencil	560
1471-48	3,4-metileno-dioxifenil	2-(3-piridil)etil	4-amidinobencil	561
1471-57	etilo	bencil	4-amidinobencil	553
1471-58	etilo	2-(4-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	502
1471-59	etilo	4-piridilmetil	4-amidinobencil	454
1471-60	etilo	2-(4-morfolinil)-etil	4-amidinobencil	476
1471-61	etilo	2-(4-piridil)etil	4-amidinobencil	468
1471-62	etilo	2-(3-clorofenil)-etil	4-amidinobencil	502
1471-63	etilo	2-feniletil	4-amidinobencil	467
1471-64	etilo	2-(3-piridil)etil	4-amidinobencil	468
1471-67	4-bifenil	4-piridilmetil	4-amidinobencil	579
1471-70	4-bifenil	2-(3-clorofenil)etil	4-amidinobencil	626
1471-71	4-bifenil	2-feniletil	4-amidinobencil	592
1471-72	4-bifenil	2-(3-piridil)etil	4-amidinobencil	593
1507-01	fenilo	3-trifluorometil-bencil	4-amidinobencil	569
1507-02	fenilo	1-indanil	4-amidinobencil	528
1507-03	fenilo	2-Cl-bencil	4-amidinobencil	536
1507-04	fenilo	4-trifluorometoxi bencil	4-amidinobencil	585
1507-05	fenilo	2-(1-imidazolil)-propil	4-amidinobencil	520

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1507-06	fenilo	2-(4-bromofenil)etil	4-amidinobencil	594
1507-07	fenilo	1,2-(difenil)etil	4-amidinobencil	592
1507-08	fenilo	2-indanil	4-amidinobencil	528
1507-09	fenilo	2,2-(difenil)etil	4-amidinobencil	592
1507-10	fenilo	3,3-(difenil)propil	4-amidinobencil	606
1507-11	fenilo	2-(4-metoxifenil)etil	4-amidinobencil	546
1507-12	fenilo	2-(3-metoxifenil)etil	4-amidinobencil	546
1507-13	fenilo	4-metoxibencil	4-amidinobencil	532
1507-15	fenilo	2-trifluorometil-bencil	4-amidinobencil	569
1507-16	fenilo	1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil	4-amidinobencil	542
1507-17	fenilo	2-(ciclohex-1-enil)etil	4-amidinobencil	520
1507-18	fenilo	2-(2-tienil)etil	4-amidinobencil	522
1507-19	fenilo	3-[1-(pirrolidinil-2-one)]propil	4-amidinobencil	537
1507-20	fenilo	1-carboetoxi-piperidin-4-il	4-amidinobencil	567
1507-21	fenilo	ciclobutil	4-amidinobencil	465
1507-22	fenilo	2,4-diclorobencil	4-amidinobencil	570
1507-23	fenilo	2-(3-clorofenil)etil	4-amidinobencil	516
1507-24	fenilo	2-piridilmetil	4-amidinobencil	502
1507-25	fenilo	ciclopentil	4-amidinobencil	479
1507-26	fenilo	2,4-difluorobencil	4-amidinobencil	537
1507-28	fenilo	1-naftilmetil	4-amidinobencil	552
1507-29	fenilo	cicloheptil	4-amidinobencil	508
1507-30	fenilo	4-bromobencil	4-amidinobencil	580

Ej Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1507-31	fenilo	ciclopropil	4-amidinobencil	451
1507-32	fenilo	2-metilpropil	4-amidinobencil	467
1507-33	fenilo	2-metoxietil	4-amidinobencil	469
1507-34	fenilo	(S)-α-metilbencil	4-amidinobencil	516
1507-35	fenilo	1,1-difenilmetil	4-amidinobencil	578
1507-36	fenilo	3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,1-dioxotiofenil)	4-amidinobencil	530
1507-38	fenilo	3-clorobencil	4-amidinobencil	536
1507-40	fenilo	3,5-bis-trifluorometilbencil	4-amidinobencil	637
1507-41	fenilo	2,2,2-trifluoroetil	4-amidinobencil	493
1507-42	fenilo	3,fluorobencil	4-amidinobencil	519
1507-43	fenilo	4-fenilbutil	4-amidinobencil	544
1507-44	fenilo	2,(3,4-dicloro-fenil)etil	4-amidinobencil	584
1507-45	fenilo	2-(4-metilfenil)-etil	4-amidinobencil	530
1507-46	fenilo	4-clorobencil	4-amidinobencil	536
1507-47	fenilo	3,(dimetilamino) propil	4-amidinobencil	497
1507-48	fenilo	3,4-difluorobencil	4-amidinobencil	537
1512-01	fenilo	2H,3H-benxo[e]1,4-dioxan-2-ilmetil	4-amidinobencil	560
1512-02	fenilo	2,3-dimetoxibencil	4-amidinobencil	562
1512-04	fenilo	3,4-metilenedioxi-fenil	4-amidinobencil	545
1512-05	fenilo	2-(3,4-dimetoxi-fenil)etil	4-amidinobencil	576
1512-06	fenilo	3-(fenil)propil	4-amidinobencil	530

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1512-07	fenilo	2-(3-metoxi)propil	4-amidinobencil	483
1512-11	fenilo	2-etoxibencil	4-amidinobencil	546
1512-12	fenilo	3-heptil	4-amidinobencil	510
1512-14	fenilo	butil	4-amidinobencil	467
1512-15	fenilo	2-(dimetilamino)-etil	4-amidinobencil	482
1512-16	fenilo	cicloheptil	4-amidinobencil	508
1512-17	fenilo	4-t-butilciclohexil	4-amidinobencil	550
1512-19	fenilo	3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,1-dioxitiofenil)	4-amidinobencil	530
1512-20	fenilo	fenilamino	4-amidinobencil	487
1512-23	fenilo	2,3-dimetil-ciclohexil	4-amidinobencil	522
1512-26	fenilo	2-fluoro-4-trifluorometilbencil	4-amidinobencil	587
1512-27	fenilo	2-fluoro-5-trifluorometilbencil	4-amidinobencil	587
1512-29	fenilo	3-fluoro-5-trifluorometilbencil	4-amidinobencil	587
1512-31	fenilo	2-cloro-6-metil-bencil	4-amidinobencil	550
1512-32	fenilo	3,4,5-trifluorobencil	4-amidinobencil	555
1512-35	fenilo	3,5-diclorobencil	4-amidinobencil	570
1512-36	fenilo	2,5-difluorobencil	4-amidinobencil	537
1512-39	fenilo	3,5-difluorobencil	4-amidinobencil	537
1512-40	fenilo	3,trifluorometoxi-bencil	4-amidinobencil	585
1512-41	fenilo	2,(3-trifluorometil-fenil)etil	4-amidinobencil	584

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1512-42	fenilo	2,trifluorometoxi-bencil	4-amidinobencil	585
1512-43	fenilo	2,6-difluorobencil	4-amidinobencil	537
1512-44	fenilo	2-fluoro-6-trifluorometilbenci	4-amidinobencil	587
1512-45	fenilo	2,4-dicloro-6-metilbencil	4-amidinobencil	584
1512-46	fenilo	2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil	4-amidinobencil	523
1512-47	fenilo	2-(pirid-2-il)etil	4-amidinobencil	517
1515-01	3-trifluorometil-fenil	bencil	4-amidinobencil	569
1515-02	2-metoxifenil	bencil	4-amidinobencil	532
1515-03	1-(2-bromo-tienil)	bencil	4-amidinobencil	586
1515-04	2-clorofenil	bencil	4-amidinobencil	536
1515-05	3-metoxifenil	bencil	4-amidinobencil	532
1515-06	2-tienil	bencil	4-amidinobencil	508
1515-07	4-fluorofenil	bencil	4-amidinobencil	519
1515-08	4-trifluoro-metilfenil	bencil	4-amidinobencil	569
1515-09	3-fluorofenil	bencil	4-amidinobencil	519
1515-10	3-bromofenil	bencil	4-amidinobencil	580
1515-11	2-fluorofenil	bencil	4-amidinobencil	519
1515-12	2-trifluoro-metilfenil	bencil	4-amidinobencil	569

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1515-13	3-trifluoro-metilfenil	ciclobutil	4-amidinobencil	533
1515-14	2-metoxifenil	ciclobutil	4-amidinobencil	495
1515-15	1-(2-bromotienil)	ciclobutil	4-amidinobencil	550
1515-16	2-clorofenil	ciclobutil	4-amidinobencil	500
1515-17	3-metoxifenil	ciclobutil	4-amidinobencil	495
1515-18	3-tienil	ciclobutil	4-amidinobencil	471
1515-19	4-fluorofenil	ciclobutil	4-amidinobencil	483
1515-20	4-trifluoro-metilfenil	ciclobutil	4-amidinobencil	533
1515-22	3-bromofenil	ciclobutil	4-amidinobencil	544
1515-23	2-fluorofenil	ciclobutil	4-amidinobencil	483
1515-24	2-trifluoro-metilfenil	ciclobutil	4-amidinobencil	533
1515-25	3-trifluoro-metilfenil	2-feniletil	4-amidinobencil	584
1515-26	2-metoxifenil	2-feniletil	4-amidinobencil	546
1515-27	3-bromo-2-tienil	2-feniletil	4-amidinobencil	600
1515-28	2-clorofenil	2-feniletil	4-amidinobencil	550
1515-29	3-metoxifenil	2-feniletil	4-amidinobencil	546
1515-30	2-tienil	2-feniletil	4-amidinobencil	522
1515-31	4-fluorofenil	2-feniletil	4-amidinobencil	534
1515-32	4-trifluoro-metilfenil	2-feniletil	4-amidinobencil	584
1515-33	3-fluorofenil	2-feniletil	4-amidinobencil	534
1515-34	3-bromofenil	2-feniletil	4-amidinobencil	594

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1515-35	2-fluorofenil	2-feniletil	4-amidinobencil	534
1515-36	2-trifluoro-metilfenil	2-feniletil	4-amidinobencil	584
1515-37	3-trifluoro-metilfenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	618
1515-38	2-metoxifenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	580
1515-39	1-(2-bromo-fenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	635
1515-40	2-clorofenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	584
1515-41	3-metoxifenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	580
1515-42	2-tienil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	556
1515-43	4-fluorofenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	568
1515-44	4-trifluoro-metilfenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	618
1515-45	3-fluorofenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	568
1515-46	3-bromofenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	629
1515-47	2-fluorofenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	568
1515-48	2-trifluoro-metilfenil	2-(3,4-diclorofenil)etil	4-amidinobencil	618
1522-02	fenilo	2-hidroxietil	4-amidinobencil	455
1522-05	fenilo	4-hidroxibutil	4-amidinobencil	484

305
304

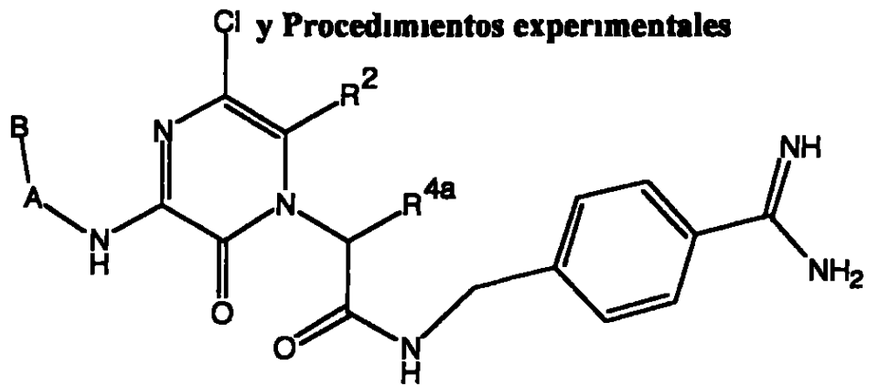
Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1522-06	fenilo	(R)-2-butil	4-amidinobencil	468
1522-07	fenilo	6-hidroxihexil	4-amidinobencil	512
1522-08	fenilo	2-(pirrolidin-1-il)-etil	4-amidinobencil	509
1522-09	fenilo	(S)-2-butil	4-amidinobencil	468
1522-11	fenilo	3-pentil	4-amidinobencil	482
1522-12	fenilo	(S)-2-metilbutil	4-amidinobencil	482
1522-13	fenilo	2-metilbutil	4-amidinobencil	482
1522-14	fenilo	3-metilbutil	4-amidinobencil	482
1522-15	fenilo	2-(3-metil)butil	4-amidinobencil	482
1522-17	fenilo	2-(4-metil)pentil	4-amidinobencil	496
1522-18	fenilo	3,3-dimetilbutil	4-amidinobencil	496
1522-19	fenilo	triciclo[5 3 1 1<3,9>]dodec-3-il	4-amidinobencil	546
1522-20	fenilo	triciclo[5 3 1 1<3,9>]dodec-3-ilmetil	4-amidinobencil	560
1522-21	fenilo	2-propinil	4-amidinobencil	449
1522-23	fenilo	2-(dimetilamino)-propil	4-amidinobencil	497
1522-27	fenilo	N,N-butano	4-amidinobencil	465
1522-28	fenilo	N,N-propano	4-amidinobencil	451
1522-31	fenilo	benciltio	4-amidinobencil	519
1522-33	fenilo	2-metilpropil	4-amidinobencil	469
1522-34	fenilo	2-metilpropil	4-amidinobencil	468
1522-35	fenilo	1,2-dietil-pirazolidin-4-il	4-amidinobencil	538
1522-36	fenilo	cicloheptil	4-amidinobencil	508

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1522-37	fenilo	N-(3-cloro-5-trifluorometil-pirid-2-il)2-aminoetil	4-amidinobencil	634
1522-38	fenilo	N-(3-trifluorometil-pirid-2il)-2-aminoetil	4-amidinobencil	600
1522-40	fenilo	6-cianohexil	4-amidinobencil	507
1522-41	fenilo	3-hidroxipropil	4-amidinobencil	469
1522-42	fenilo	4-(pirrolidin-1-il)butil	4-amidinobencil	537
1522-43	fenilo	(S)-1-ciclohexiletil	4-amidinobencil	522
1522-44	fenilo	2-(2R)-biciclo-[2,2,1]heptil	4-amidinobencil	506
1522-46	fenilo	3-(2,3,4,5-tetrahidro-1,1-dioxotiofenil)	4-amidinobencil	530
1522-47	fenilo	4-t-butilciclohexil	4-amidinobencil	550
1526-01	3-aminofenil	ciclopropil	4-amidinobencil	466
1526-03	3-aminofenil	ciclopentil	4-amidinobencil	495
1526-04	3-aminofenil	2,2,2-trifluoroetil	4-amidinobencil	508
1526-05	3-aminofenil	2-(3-metoxipropil)	4-amidinobencil	499
1526-06	3-aminofenil	2-(2-metilbutil)	4-amidinobencil	497
1526-07	3-aminofenil	t-butil	4-amidinobencil	483
1526-09	3-aminofenil	(S)-2-butil	4-amidinobencil	483
1526-11	3-aminofenil	3-pentil	4-amidinobencil	497
1526-12	3-aminofenil	etil	4-amidinobencil	454
1526-13	3-aminofenil	propil	4-amidinobencil	469
1526-14	3-aminofenil	2-butil	4-amidinobencil	483
1526-15	3-aminofenil	2-(3-metilbutil)	4-amidinobencil	497
1526-16	3-aminofenil	(R)-2-butil	4-amidinobencil	483
1526-17	3-aminofenil	2-(4-metilpentil)	4-amidinobencil	511

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1526-19	3-aminofenil	2-propenil	4-amidinobencil	466
1526-21	3-aminofenil	2-propinil	4-amidinobencil	464
1526-23	3-aminofenil	ciclobutil	4-amidinobencil	481
1526-24	3-aminofenil	isopropil	4-amidinobencil	469
1526-25	3-aminofenil	2-metoxietil	4-amidinobencil	485
1526-26	3-aminofenil	2-metilpropil	4-amidinobencil	483
1526-29	3-aminofenil	(1S)-1-ciclohexiletil	4-amidinobencil	537
1526-30	3-aminofenil	2(2R)biciclo[2 2 1]-heptil	4-amidinobencil	521
1526-33	3-aminofenil	(2S)-oxalan-2-ilmetil	4-amidinobencil	511
1526-40	3-aminofenil	butil	4-amidinobencil	483
1526-41	3-aminofenil	ciclopropilmetil	4-amidinobencil	481
1543-03	3-aminofenil	2-(pirrolidin-1-il)etil	4-amidinobencil	524
1543-05	3-aminofenil	metil	4-amidinobencil	440
1543-07	3-aminofenil	3-(1-imidazolil)-propil	4-amidinobencil	535
1543-09	3-aminofenil	2-dimetilaminoetil	4-amidinobencil	498
1543-11	3-aminofenil	6-amidocarbonilhexil	4-amidinobencil	540
1543-13	3-aminofenil	3-hidoxipropil	4-amidinobencil	485
1543-15	3-aminofenil	2-(piperid-1-il)etil	4-amidinobencil	538
1543-19	3-aminofenil	2-dimetilamino-propil	4-amidinobencil	512
1543-21	3-aminofenil	4-(pirrolidin-1-il)butil)	4-amidinobencil	552
1543-25	3-aminofenil	2-(3-dietilamino)-propil	4-amidinobencil	540
1543-27	3-aminofenil	3-(pirrolidin-1-il)propil	4-amidinobencil	538

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1543-31	3-aminofenil	etil	4-amidino-2-fluorobenzil	472
1543-33	3-aminofenil	ciclopropil	4-amidino-2-fluorobenzil	484
1543-34	3-aminofenil	ciclopentil	4-amidino-2-fluorobenzil	513
1543-35	3-aminofenil	propil	4-amidino-2-fluorobenzil	486
1543-36	3-aminofenil	butil	4-amidino-2-fluorobenzil	501
1543-37	3-aminofenil	2-(pirrolidin-1-il)etil	4-amidino-2-fluorobenzil	542
1543-38	3-aminofenil	2-metilpropil	4-amidino-2-fluorobenzil	501
1543-39	3-aminofenil	ciclobutil	4-amidino-2-fluorobenzil	499
1543-40	3-aminofenil	isopropil	4-amidino-2-fluorobenzil	486
1543-44	3-aminofenil	ciclobutil	8-aza-1,4-dioxa-spiro[4,5]decil	474
1543-45	3-aminofenil	ciclobutil	3,3-dietil-pirrolidin-1-il	462
1543-46	3-aminofenil	ciclobutil	4-(4-amino-fenil)pirazinil	497

Tabla 7 Estructuras de Pirazinonas preparadas mediante **Robótica General y Procedimientos experimentales**



Ej Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1517-01	3-tienil	bencil	H	508
1517-03	fenil	bencil	(S)-metil	516
1517-04	fenil	bencil	metiltiometil	562
1517-05	fenil	bencil	(R)-metil	516
1517-06	2,6-diclorofenil	bencil	H	570
1517-07	3-tienil	ciclobutil	H	472
1517-08	fenil	ciclobutil	bencil	556
1517-09	fenil	ciclobutil	(S)-metil	480
1517-10	fenil	ciclobutil	metiltiometil	526
1517-11	fenil	ciclobutil	(R)-metil	480
1517-12	2,6-diclorofenil	ciclobutil	H	534
1517-13	3-tienil	2-feniletil	H	522
1517-14	fenil	2-feniletil	bencil	606
1517-15	fenil	2-feniletil	(S)-metil	530
1517-16	fenil	2-feniletil	metiltiometil	576
1517-17	fenil	2-feniletil	(R)-metil	530
1517-18	2,6-diclorofenil	2-feniletil	H	584
1517-19	3-tienil	2-(3-clorofenil)-etil	H	556

Ej. Nº	R^2	B-A-	Y^0	MW (m/z+1)
1517-20	fenil	2-(3-clorofenil)-etil	bencil	640
1517-23	fenil	2-(3-clorofenil)-etil	(R)-metil	564
1517-24	2,6-diclorofenil	2-(3-clorofenil)-etil	H	619
1517-25	fenil	ciclohexil	H	494
1517-26	fenil	4-heptil	H	510
1517-29	fenil	2-hexil	H	496
1517-31	fenil	N-metil N-(1-metiletil	H	468
1517-33	fenil	propil	H	453
1517-35	fenil	butil	H	468
1517-36	fenil	trimetilsililmetil	H	498
1517-37	fenil	2-butil	H	468
1517-38	fenil	prop-2-enil	H	451
1517-39	fenil	metil	H	425
1517-40	fenil	3-metilbutil	H	482
1517-41	fenil	3,3-dimetilbutil	H	496
1517-43	fenil	ciclopropilmetil	H	465
1517-44	fenil	isopropil	H	453
1517-46	fenil	etil	H	439
1517-47	fenil	3-heptil	H	524
1517-48	fenil	pentil	H	482

Los compuestos de Fórmula (I) de esta invención que poseen grupos funcionales hidroxil, tiol y amina pueden ser convertidos en una amplia variedad de derivados Alternativamente, los compuestos derivados de la Fórmula (I) pueden ser obtenidos derivando primero uno o más intermediarios en el proceso de preparación antes de nueva transformación del derivado intermediario a compuesto de la Fórmula (I) Un grupo hidroxilo en forma de un alcohol o fenol puede ser fácilmente convertido en ésteres de ácido carboxílico, sulfónico, carbámico, fosfónico y fosfórico La acilación para formar un éster de ácido carboxílico se efectua fácilmente usando un reactivo acilativo adecuado tal como un anhídrido ácido alifático o cloruro ácido Los correspondientes aril y heteroaril anhídridos ácidos y cloruros ácidos pueden también usarse Tales reacciones son llevadas a cabo generalmente usando un catalizador amina tal como piridina en un solvente inerte Del mismo modo, los ésteres del ácido carbámico (uretanos) pueden ser obtenidos por reacción de un grupo hidroxilo con isocianatos y cloruros carbamoil Los ésteres sulfonato, fosfonato y fosfato pueden ser preparados usando el correspondiente cloruro ácido y reactivos similares Los compuestos de la Fórmula (I) que tienen por lo menos un grupo tiol presente pueden ser convertidos en los correspondientes tioésteres derivados análogos a los de alcoholes y fenoles usando los mismos reactivos y en condiciones de reacción comparables Los compuestos de Fórmula (I) que tienen por lo menos un grupo amino primario o secundario presente pueden ser convertidos en los correspondientes derivados amida Las amidas de ácidos carboxílicos pueden ser preparadas usando los

adecuados cloruros ácidos o anhídridos con condiciones de reacción análogas a las usadas con alcoholes y fenoles Las ureas de la correspondiente amina primaria o secundaria pueden ser preparadas usando isocianatos directamente y cloruros carbamoil en presencia de un ácido secuestrante tal como trietilamina o piridina Las sulfonamidas pueden ser preparadas a partir del cloruro sulfonil correspondiente en presencia de hidróxido de sodio acuoso o de una amina terciaria Procedimientos y métodos adecuados para preparar estos derivados pueden encontrarse en House's Modern Synthetic Reactions, W A Benjamin, Inc , Shriner, Fuson y Curtin en The Systematic Identification of Organic Compounds, 5ta edición, John Wiley & Sons, y Fieser y Fieser en Reactivos para Síntesis Orgánicas, Volumen I, John Wiley & Sons Una amplia variedad de los reactivos que pueden usarse para derivar hidroxilo, tiol y aminas de compuestos de Fórmula (I) están disponibles en fuentes comerciales o las referencias citadas anteriormente, las cuales están incorporadas aquí como referencia

Los compuestos de Fórmula (I) de esta invención que poseen grupos funcionales hidroxil, tiol y amina pueden ser alquilizados en una amplia variedad de derivados Alternativamente, los compuestos alquilizados de la Fórmula (I) pueden ser obtenidos alquilizando primero uno o más intermediarios en el proceso de preparación antes de nueva transformación del intermediario alquilizado a compuesto de la Fórmula (I) Un grupo hidroxilo de compuestos de la Formula (I) puede ser fácilmente convertido en éteres La alquilación para formar un éter ácido carboxílico se efectua

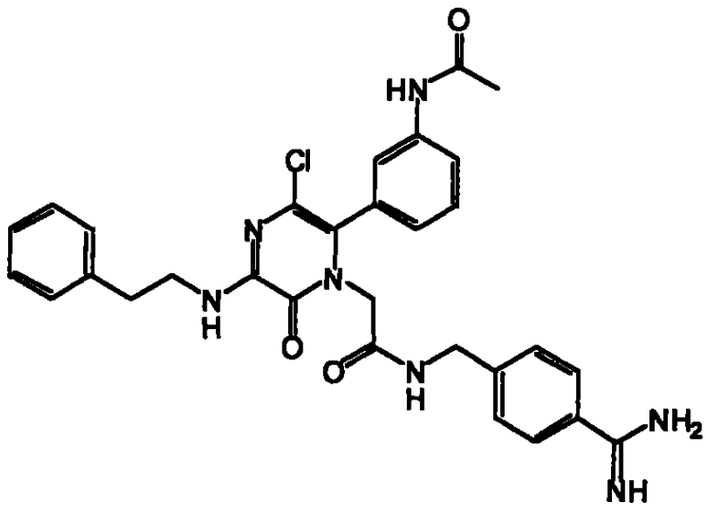
fácilmente usando el reactivo alquilativo adecuado tal como bromuro alquilo, yoduro alquilo o sulfonato alquilo Los correspondientes bromuros, yoduros y sulfonatos aralquil, heteroaralquil, alcoxialquil, aralquiloxialquil y hetroaralquiloxialquil pueden también usarse Tales reacciones son llevadas a cabo generalmente usando un reactivo de forma alcóxido tal como hidruro de sodio, potasio t-butóxido, sodio amida, litio amida, y n-butil litio usando un solvente polar inerte tal como DMF, DMSO, THF y solventes similares comparables catalizador amina tal como piridina en un solvente interte Los compuestos de Fórmula (I) que tienen por lo menos un grupo tiol presente pueden ser convertidos en los correspondientes derivados tioéter, analogos a los de alcoholes y fenoles usando los mismos reactivos y en condiciones de reacción comparables Los compuestos de Fórmula (I) que tienen por lo menos un grupo amino primario, secundario o terciario presente pueden ser convertidos en los correspondientes derivados amonio secundario, terciario o cuaternario Los derivados amonios cuaternarios pueden ser preparados usando los adecuados bromuros, yoduros y sulfonatos análogos a los usados con alcoholes y fenoles Las condiciones implican la reacción de la amida calentándola con el reactivo alquilador con una cantidad estequiométrica de la amina (i e , un equivalente con una amina terciaria, dos con una secundaria y tres con una primaria) Con aminas primarias y secundarias, se usan comúnmente dos y un equivalentes respectivamente de un ácido secuestrante Las aminas secundarias y terciarias pueden prepararse a partir de las correspondientes aminas primaria y secundaria Una amina primaria puede ser dialquilizada

por aminación reductiva usando un aldehído, tal como formaldehído, y sodio cianoborohidruro en presencia de ácido acético glacial Una amina primaria puede ser monoalquilizada mono-protegiendo primero la amina con un grupo protector dividido, tal como trifluoroacetil Un agente alkilizador tal como el dimetilsulfato, en presencia de una base no-nucleofílica, tal como la base de Barton (2-ter-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina), da la amina protegida monometilada La eliminación del grupo protector usando hidróxido potasio acuoso brinda la deseada amina monoalquilizada Otros procedimientos y métodos adecuados para preparar estos derivados pueden encontrarse en House's Modern Synthetic Reactions, W A Benjamin, Inc , Shriner, Fuson y Curtin en The Systematic Identification of Organic Compounds, 5ta edición, John Wiley & Sons, y Fieser y Fieser en Reactivos para Síntesis Orgánicas, Volumen I, John Wiley & Sons Los derivados perfluoralquilos pueden ser preparados como describe DesMarteau en J Chem Soc Chem Commun 2241 (1998) Una amplia variedad de los reactivos que pueden usarse para derivar hidroxilo, tiol y aminas de compuestos de Fórmula (I) están disponibles en fuentes comerciales o las referencias citadas anteriormente, las cuales están incorporadas aquí como referencia

Los ejemplos de propuestas sintéticas para la preparación de pirazinonas derivadas en un átomo substituyente nucleofílico tal como pueden estar presentes en B, R^1, R^2 y Y^O, son mostrados específicamente en **Ejemplos de 100 a 104**, a continuación Los ejemplos específicos citados a continuación deberían ser considerados como meramente ilustrativos de la

amplia variedad de posibilidades y no como una limitante para los profesionales capacitados

Ejemplo 100



Siguiendo el método del **Ejemplo 1** y sustituyendo 3-nitrobenzaldehido por benzaldehido, se obtuvo 1-benciloxicarbonilmetil-3,5-dicloro-6-(3-nitrofenil)pirazinona (**EJ-100A**)

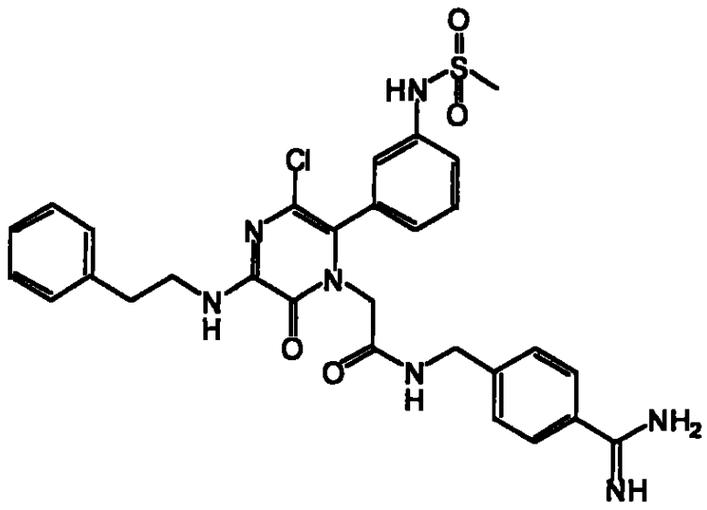
La pirazinona, 1-benciloxicarnilmetil-3,5-dicloro-6-(3-nitrofenil) pirazinona (**EJ-100A**), (15 01g, 34 6 mmol) fue extraida en 325 ml de 50% EtOH (w/w) y calentada a 75°C Se añadió EtOH hasta obtener una solucion homogenea (cerca de 80 ml) Se añadió polvo de hierro (9 4g, 168 mmol) seguido por 0 57 ml de 12 M HCl (6 8 mmol) en cerca de 0 6 ml de 50% EtOH La reacción fue monitoreada por TLC (80% EtOAc/hexanos) y se completó en 40 minutos La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y el hierro se retiró por filtración en Celite La solución amarilla fue diluida con 600 ml de EtOAc y 300 ml de agua Se añadió NaCl saturado para ayudar a separar las capas La fase orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ saturado (2 x 250 ml), NaCl saturado (1 x 250 ml), secada sobre

$MgSO_4$, filtrada y los solventes se retiraron bajo presión reducida El residuo fue extraído en 20-25 ml de 3 4 M HCl en EtOAc Se añadió EtOAc adicional (cerca de 25 ml) y la mezcla fue calentada para disolver todo el compuesto Los componentes volátiles fueron retirados bajo presión reducida El residuo (costra sólida) fue extraído en EtOAc y vertido gota a gota lentamente en hexanos El sólido amarillo pálido que se precipitó fue filtrado y secado bajo vacío a temperatura ambiente para producir 12 19 g (80% de rendimiento) de 1-benciloxicarbonilmetil-3,5-dicloro-6-(3-aminofenil)pirazinona hidrocloruro (**EJ-100B**) en forma de un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) d 461 (AB q, 2H, J=17 Hz), 5 20 (AB q, 2H, J=12 Hz), 7 31-7 51 (m, 7H), 7 63-7 67 (m, 2H), HPLC pureza (tiempo de retención) 91% (3 0 minutos), LRMS m/z 404 (M^++H)

La pirazinona, 1-benciloxicarbonilmetil-3,5-dicloro-6-(3-aminofenil) pirazinona hidrocloruro (**EJ-100B**), (78 2 mg, 0 18 mmol) fue extraída en 5 ml de diclorometano Se añadió piridina (32ml, 040 mmol) seguida de cloruro acetilo (26 ml, 0 36 mmol) en 1 ml de diclorometano La reacción se revolvió a temperatura ambiente hasta que la reacción fue completa por TLC y LC/MS luego de 24 horas La solución de reacción fue luego lavada con $NaHCO_3$ saturado (4 x 5 ml) NaCl saturado (1 x 5 ml), secada sobre $Mg\ SO_4$ y concentrada para dar 68 9 mg (86% de rendimiento) del producto 1-benciloxicarbonil-metil-3,5-dicloro-6-(3-acetaminofenil) pirazinona (**EJ-100C**) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 2 21 (s, 3H), 4 55 (AB q, 2H, J=16 6 Hz), 5 17 (s, 2H), 6 96 (d, 1H, J=7 7 Hz), 7 26-7 40 (m, 5H), 7 57 (s, 1H), 7 74-7 79 (m, 1H), 8 19-8 24 (br m, 1H), 8 65 (br s, 1H)

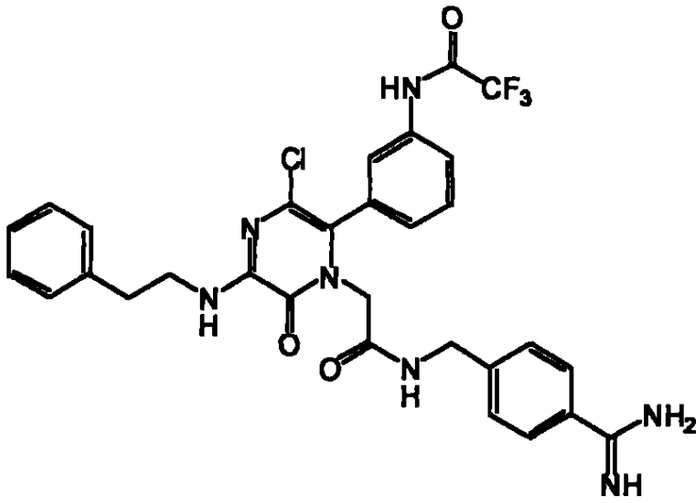
Siguiendo los pasos finales necesarios del procedimiento del **Ejemplo 1**, el **EJ-100C** se convirtió en el producto HPLC pureza (tiempo de retención) 100% (2 9 minutos), LRMS m/z 572 5 (M^+ + H)

Ejemplo 101



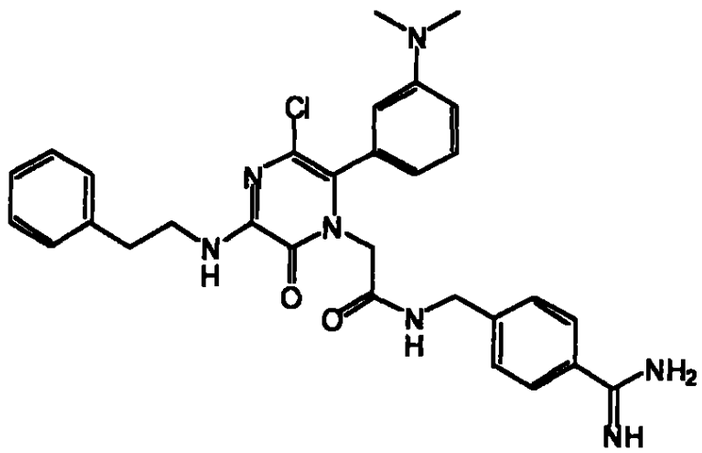
Siguiendo el método del **Ejemplo 100** y sustituyendo el metanesulfonil cloruro por acetil cloruro se preparó el producto HPLC pureza (tiempo de retención) 100% (2 9 minutos), LRMS m/z 608 2 (M^+ + H)

Ejemplo 102



Siguiendo el metodo del **Ejemplo 100** y sustituyendo el anhidrido trifluoracético por acetil cloruro, se preparó el producto HPLC pureza (tiempo de retención) 100% (3 3 minutos), LRMS m/z 626 3 ($M^+ + H$)

Ejemplo 103



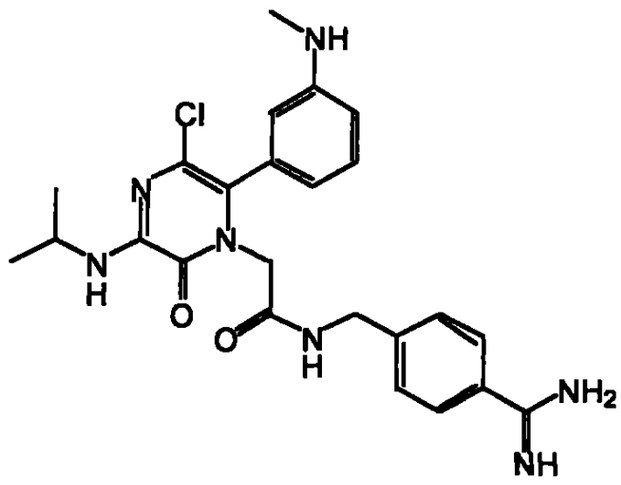
Siguiendo el método del **Ejemplo 1** y sustituyendo 3-nitrobenzaldehida por benzaldehida, se obtuvo 1-benciloxicarbonilmetil-3,5-dicloro-6-(3-aminofenil)pirazinona

La 1-benciloxicarbonilmetil-3,5-dicloro-6-(3-aminofenil)pirazinona (210 6 mg, 0 48 mmol) fue extraida en 9 ml de acetonitrilo Se añadio

resina poliamida (1 05g, 4 9 mmol) junto con cerca de 10 ml de diclorometano Luego de agitar por cerca de 10 minutos la resina se filtro, enjuagó con acetonitrilo, y los solventes se concentraron en cerca de 10 ml Se añadio formaldehido (37%) (0 4 ml, 4 9 mmol), seguido de $NaCNBH_3$ (1 0 M en THF, 1 5 ml, 1 5 mmol) y la adición gota a gota de dos porciones de 50 ml de acido acético glacial (17 4 M, 1 74 mmol) La reacción fue monitoreada por LC/MS Una tercera porción de 50 ml de ácido acético glacial fue añadida después de 3 5 horas para forzar que se complete la reacción La solución fue diluida con cerca de 40 ml de dietil éter y lavada con 1 2 M NaOH (3 x 5 ml), NaCl saturado (1 x 5 ml), secada sobre $MgSO_4$ y los solventes se retiraron bajo presión reducida para dar 0 17 g (82% rendimiento) de 1-benciloxicarbonilmetil-3,5-dicloro-6-(3-[N,N-dimetilamino]fenil)pirazinona (**EJ-103A**) ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 2 96 (s, 6H), 4 59 (s, 2H), 5 19 (s, 2H), 6 55 (m, 2H), 6 82 (d, 1H), 7 25-740 (m, 6H)

Siguiendo los pasos finales necesarios del procedimiento del **Ejemplo 1, EJ-103A** se convirtió en el producto HPLC pureza (tiempo de retención) 94% (2 6 minutos) LRMS m/z 558 4 ($M^+ + H$)

Ejemplo 104



Siguiendo el metodo del **Ejemplo 100** y reemplazando fenetilamina por isopropilamina, se obtuvo 1-benziloxicarbonilmetil-3-isopropilamino-5-cloro-6-(3-aminofenil)pirazinona

La 1-benziloxicarbonilmetil-3-isopropilamino-5-cloro-6-(3-aminofenil)pirazinona (1 01 g, 2 4 mmol) fue disuelta en 25 ml de THF Se añadió piridina (0 37 ml, 4 6 mmol) seguida de pentafluoropiridina trifluoroacetato (0 79 ml, 4 6 mmol) Despues de 2 horas, se añadió la resina poliamina (3 1 g, 8 7 mmol) y 25 ml de diclorometano, y la mezcla fue agitada vigorosamente por 1-2 horas La resina fue filtrada, enjuagada con diclorometano (3 x 5 ml), y los volatiles fueron retirados bajo presión reducida para dar el producto deseado **EJ-104A** en rendimiento cuantitativo ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 1 30 (d, 3H, J=1 4 Hz), 1 32 (d, 3H, J=1 4 Hz), 4 24 (m, 1H), 4 47 (AB q, 2H, J=16 9 Hz), 5 15 (s, 2H), 6 22 (d, 1H, J=8 2 Hz), 7 12 (d, 1H, J=7 7 Hz), 7 25-7 42 (m, 5H), 7 54 (s, 1H), 7 73-7 81 (m, 1H), 8 62 (d, 1H, J=4 2 Hz), 9 10 (br s, 1H)

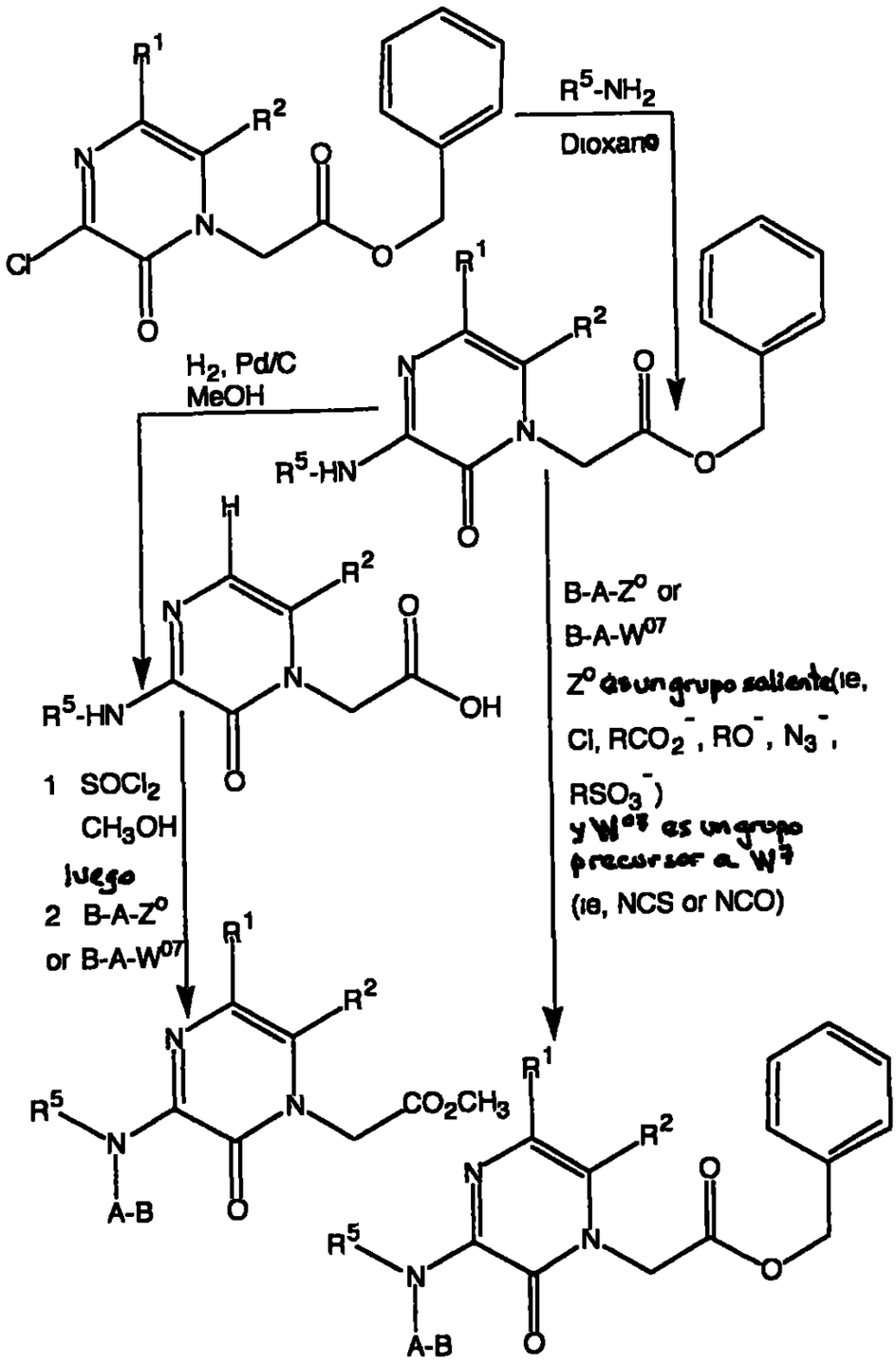
La 1-benziloxicarbonilmetil-3-isopropilamino-5-cloro-6-(3[N-trifluoroacetamido]fenil)pirazinona (**EJ-104A**) (0 63 g, 1 2 mmol) fue disuelta en 20 ml de diclorometano Se añadieron base de Barton (2-ter-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina) (0 5 ml, 2 5 mmol) y dimetilsulfato (0 66 ml, 7 mmol), y la reacción de dejó revolviendo a temperatura ambiente durante toda la noche La reacción fue monitoreada mediante LC/MS, y al completarse la solución fue lavada con NH_4OH acuoso (2 x 10 ml) y 5% HCl (1 x 10 ml) Los combinados acuosos de lavado fueron extraidos con diclorometano (1 x 10 ml) Las fases de combinado orgánico fueron lavadas con NaCl saturado (1 x 10 ml), secadas sobre MgSO4, filtradas y removidos los componentes volátiles bajo presión reducida para dar 0 51 g (80% rendimiento) del producto deseado (**EJ-104B**) HPLC pureza (tiempo de retención) 97% (4 4 min), LRMS m/z 537 5 (M^++H)

Siguiendo las etapas finales necesarias del procedimiento del **Ejemplo 1, EJ-104B** se convirtió en el producto ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) d 1 31 (s, 3H), 1 33 (s, 3H), 2 94 (s, 3H), 4 22 (m, 1H), 4 40-4 52 (m, 4H), 7 01-7 05 (m, 2H), 7 17-7 19 (m, 1H), 7 42-7 45 (m, 1H), 7 49 (d, 2H, J=8 3 Hz), 7 80 (d, 2H, J=8 3 Hz), HPLC pureza (tiempo de retención) 100% (2 1 min), LRMS m/z 481 6 (M^++H)

Las pirazinonas en donde se introduce un B-A átomo sustituyente por reacción de un grupo 3-amino de una pirazinona intermediaria con un reactivo electrofilico puede ser preparada usando los procedimientos y procesos generales mostrados en los **Esquemas 9 y 10** y como se ilustran específicamente los **Ejemplos 105-109**

Esquema 9 Introducción de B-A-N(R^5) en Pirazidona

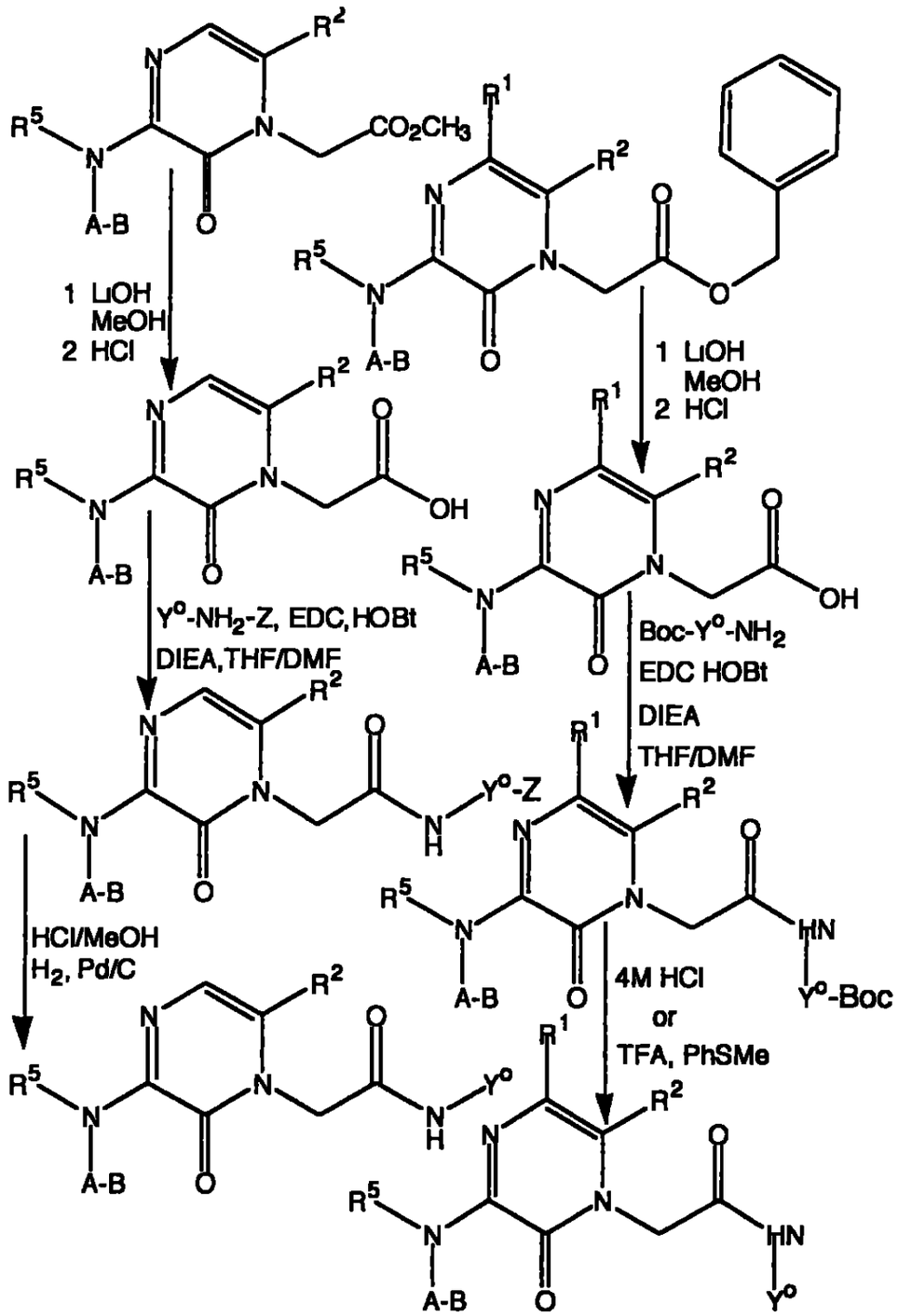
Intermediarios y Productos resultantes



322

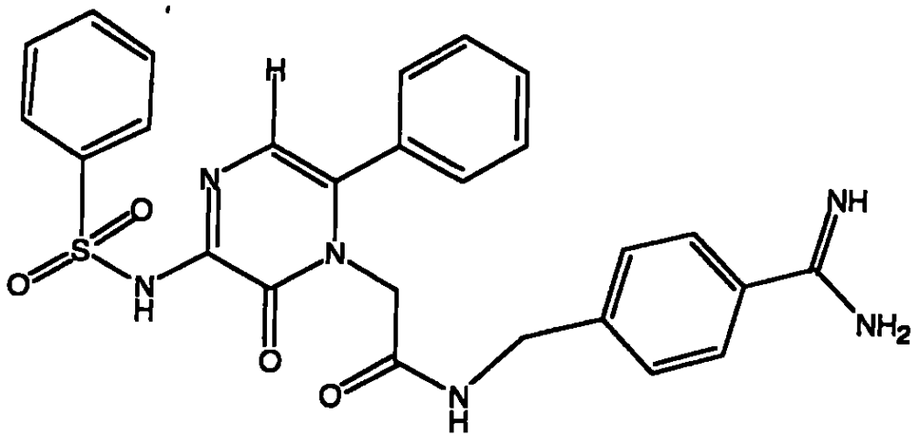
Esquema 10· Introducción de B-A-N(R^5) en Pirazidona

Intermediarios y Productos resultantes (Concluido)



Los ejemplos de propuestas sintéticas para la preparación de pirazinonas en las cuales los átomos sustituyentes representados por B-A son introducidos mediante reaccion de un grupo 3-amino de la pirazinona con un reactivo electrofílico, se muestran específicamente en los **Ejemplos 105 a 109** a continuación Los ejemplos específicos relatados deberían ser considerados como meramente ilustrativos de la amplia variedad posible y no deben ser tomados como un limite para profesional competente

Ejemplo 105



1-Benciloxicarbonilmetil-3,5-dicloro-6-fenilpirazinona (**EJ-1B**) (0 8 g, 2 06 mmol) fue mezclada con 20 ml 0 5 M amonio en dioxano en un tubo sellado El tubo fue calentado a 100°C por 12 horas Luego de retirar el dioxano a presion reducida, el residuo fue disuelto en etil acetato La solución de etil acetato fue lavada con agua y solución salina y secada sobre Na_2SO_4 anhidro Luego de retirar el solvente, el producto fue recristalizado en acetona para producir la amino pirazinona pura **EJ-105A** en forma de un sólido cristal blanco (0 76 g, 99%) HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 3 75 min, $M+H^+$ =

370 0 para la fórmula $C_{19}H_{17}ClN_3O_3$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 4 43 (s, 2H), 5 13 (s, 2H), 5 78 (b, 2H), 7 21-7 27 (m, 5H), 7 35-7 39 (m, 5H)

El **EJ-105A** (4 7 g, 12 73 mmol) fue mezclado con 1 34 g 10% Pd/C en 100 ml de metanol La mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno que fue introducido mediante un balón durante 48 horas Luego de filtración y de retirar el solvente, se obtuvo un cristal blanco sólido como el producto ácido carboxílico **EJ-105B** (3 0 g, 97%) HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 1 45 min, $M+H^+ = 246$ 0 para la fórmula $C_{12}H_{12}N_3O_3$

EJ-105B (3 0g, 12 2 mmol) en 100 ml de metanol fue enfriado hasta –50°C Se añadió $SOCl_2$ (1 4 ml, 19 1 mmol) a la solución Luego de revolver a temperatura ambiente por 4 horas, la mezcla fue calentada a reflujo por tres horas Después de retirar el solvente, el residuo fue sometido a una toma de gel de silice usando etil acetato para extraerlo El producto puro se obtuvo por recristalización en mentanol, en forma de un cristal blanco sólido **EJ-105 C** (2 22 G, 68%) HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 1 94 min, $M+H^+ =$ 260 0 para la fórmula $C_{13}H_{14}N_3O_3$

El **EJ-105C** (0 258g, 1 mmol) se mezcló con benzenesulfonil cloruro (0 353 g, 2 mmol) en 3 ml de piridina La mezcla de reacción se calentó a 90°C por 2 horas Luego de retirar la piridina, el producto crudo fue obtenido por un proceso de extracción acuosa El producto crudo **EJ-105D** fue disuelto en 10 ml de metanol y tratado con 10 ml de solución de 1M LiOH por 15 minutos Luego de acidificar la solución con 2 N HCl a un pH

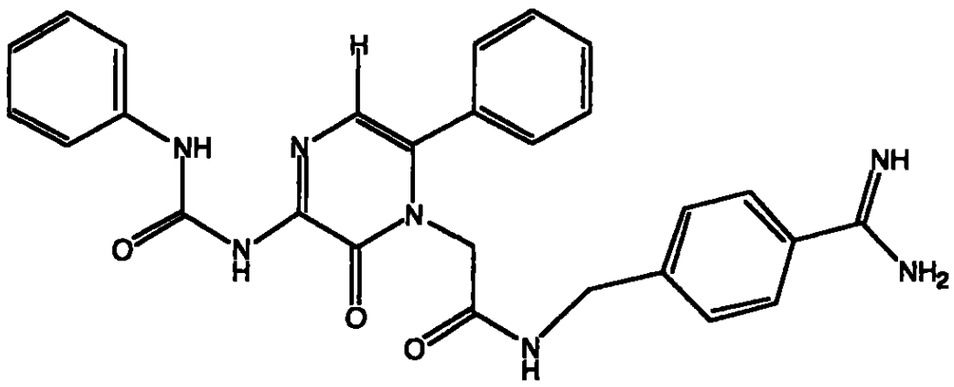
de cerca de 2 y retirado el metanol bajo presión reducida, se obtuvo un precipitado amarillo por vía de filtración y lavado con agua La sulfonamida pura **EJ-105E** es un sólido amarillo cristalino (0 267g 70%) HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 2 88 min, $M+H^+$ = 386 0 para la fórmula $C_{18}H_{16}N_3O_5S$ ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) d 4 44 (s, 2H), 6 77 (s, 1H), 7 32 (dd, J=8 0, 1 6 Hz, 2H), 7 42-7 48 (m, 3H), 7 54 (t, J=8 0 Hz, 2H), 7 60 (m, 1H), 8 09 (d, J= 8 0, 2H) ^{13}C NMR (101 MHz, metanol –d_4) d 48 4, 129 2, 12 9, 130 0, 130 6, 131 0, 132 6, 134 4, 141 4, 146 1, 157 0, 159 0, 160 0, 170 3

EJ-105E (0 106 g, 0 275 mmol) se mezcló con EDC (0 055 g, 0 289 mmol) y HOBt (0 044 g, 0 289 mmol) en 2 ml DMF La mezcla fue agitada por 10 minutos A esta mezcla se añadió la amida protegida, 4-(N-benciloxicarbonilamidino)bencilamina hidrógeno cloruro sal (0 289 mmol), y DIEA (0 144 ml, 0 825 mmol) en 1 ml DMF La solución de reacción fue agitada por 2 horas a temperatura ambiente Se retiró el DMF bajo presión reducida El residuo restante fue triturado en 1 N HCl y lavado con agua para producir el producto **EJ-105F** en forma de un sólido blanquecino amorfo (0 152 g, 85%) HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 3 14 min, $M+H^+$ = 651 3 para la fórmula $C_{34}H_{30}N_5O_7S$ ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) d 4-42 (s, 2H), 4 51 (s, 2H), 5 40 (s, 2H), 6 76 (s, 1H), 7-35-7 62 (m, 15h), 7 75 (d, J=8 0 Hz, 2H), 8 08 (d, J=8 0 Hz, 2H) ^{13}C NMR (101 MHz, metanol –d_4) d 43 6, 49 7, 70 7, 111 6, 118 2, 119 7, 127 3, 128 7, 129 0, 129 1, 129 8, 129 9,

130 0, 131 0, 132 6, 134 4, 135 8, 136 2, 141 5, 146 3, 147 6, 153 0, 154 5, 167 9, 169 0

EJ-105F (0 148g, 0 228 mmol) , p-toluenesulfónico ácido mono hidrato (0 045 g, 0 24 mmol) y 10% Pd sobre carbono activado (0 012 g, 0 007 mmol) fueron mezclados con 5 ml de metanol La mezcla se revolvió por 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno que fue introducida mediante un balón de caucho Luego de extraer el catalizador por filtración y retirar el metanol, el residuo restante fue triturado en un solvente de 2 1 éter a metanol, para producir un sólido blanco amorfo como producto (0 105 g, 95%) como la mono-sal de ácido p-toluenesulfónico HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 2 64 min, $M+H^+$ = 517 5 para la fórmula $C_{26}H_{25}N_6O_4S$ ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) d 2 35 (s, 3H), 4 40 (s, 2H), 4 52 (s, 2H), 6 77 (s, 1H), 7 21 (d, J=7 6 Hz, 2H), 7 34 (d, J=7 2 Hz, 2H), 74 1-7 51 (m, 3H), 7 55 (t, J=7 6 Hz, 2H), 7 64 (t, J=7 2 Hz, 1H), 7 79 (d, J=8 0 Hz, 2H), 7 74 (d, J=8 0 Hz, 2H) ^{13}C NMR (101 MHz, metanol-d_4) d21 2, 43 5, 70 7, 119 5, 126 8, 128 0, 128 7, 128 9, 129 0, 129 7, 129 8, 129 9, 130 6, 130 9, 132 4, 134 3, 136 0, 141 3, 141 6, 146 2, 146 4, 152 9, 167 9, 168 7

Ejemplo 106



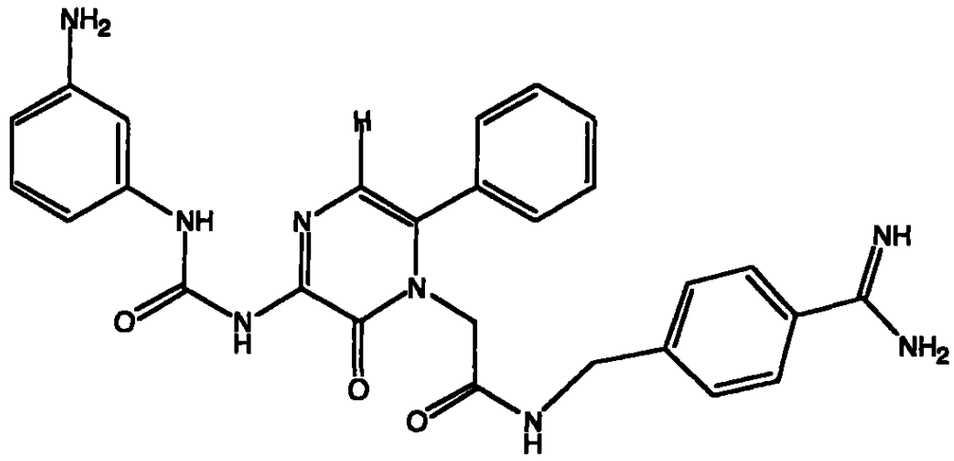
Siguiendo el método del **Ejemplo 105, EJ-105C** (0 0932 g, 0 36 mmol) fue tratado con fenil isocianato (0 128 g, 1 08 mmol) y 0 2 ml de piridina en 2 ml de acetonitrilo a 80°C por 3 horas en lugar de bencenesulfonilo cloruro Luego de que la mezcla de reacción fue mantenida en el congelador por dos días, se formó un bonito sólido cristalino de pura pirazinona urea **EJ-106A** (0 129 g, 95%) HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retencion 3 73 min, $M+H^+$ = 379 3 para la fórmula $C_{20}H_{19}N_4O_4$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3 75 (s, 3H), 4 55 (s, 2H), 6 97 (s, 1H), 7 10 (t, J=7 6 Hz, 1H), 7 32-7 38 (m, 4H), 7 46-7 52 (m, 3H), 7 58 (d, J=8 0 H<, 2H), 8 28 (s, 1H), 11 1 (s, 1H) ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) d 47 4, 52 8, 119 6, 120 2, 123 9, 128 9, 129 1, 129 4, 130 1, 130 9, 133 8, 137 8, 145 7, 150 8, 150 9, 167 3

La saponificacion del compuesto **EJ-106A** de manera similar al procedimiento que se describe en la sintesis de **EJ-105D** produjo el compuesto **EJ-106B** HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retencion 3 34 min, $M+H^+$ = 365 1 para la formula $C_{19}H_{16}N_4O_4$ El compuesto **EJ-106B** fue acoplado con 4-(N-

benciloxicarbonilamidino)bencilamina hidrógeno cloruro sal, empleando EDC, HOBt y DIEA como se describió anteriormente para producir el producto protegido **EJ-106C** en forma de un sólido blanquecino HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 3 58 min, $M+H^+$ = 630 0 para la fórmula $C_{35}H_{32}N_7O_5$ ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) d 4 49 (s, 2H), 4 61 (s, 2H), 5 40 (s, 2H), 7 06 (s, 1H), 7 11 (t, J=7 2 Hz, 1H), 7 32-7 56 (m, 16H), 7 76 (d, J=8 Hz, 2H)

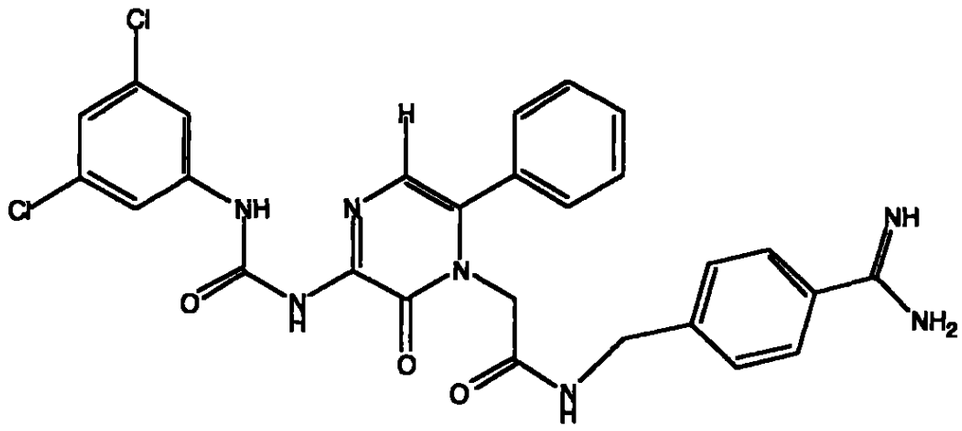
EJ-106C fue convertido a la sal HCl del producto mediante hidrogenación en metanol en presencia de HCl con Pd/C como catalizador El producto fue un sólido blanquecino amorfo HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 3 01 min, $M+H^+$ = 496 4 para la fórmula $C_{27}H_{26}N_7O_3$ ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) d 4 47 (s, 2H), 4 65 (s, 2H), 6 97 (s, 1H), 7 15 (t, J=7 2 Hz, 1H), 7 27-7 54 (m, 9H), 7 57 (d, J=7 2 Hzz, 2H), 7 78 (d, J=8 0 Hz, 2H), 8 76 (s, 1H), 9 26 (s, 1H) HRMS m/z MH^+ 496 2036, calculado para $C_{27}H_{26}N_7O_3$ 496 2097

Ejemplo 107



Usando el procedimiento del **Ejemplo 106** y sustituyendo 3-(benciloxicarbonilamido)fenil isocianato por fenil isocianato, se obtuvo el producto como la sal HCl HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retencion 1 84 min, $M+H^+$ = 511 6 para la fórmula $C_{27}H_{27}N_8O_3$ ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) d 4 46 (s, 2H), 4 65 (s, 2H), 6 97 (s, 1H), 7 17 (d, J=6 8 Hz, 1H), 7 45-760 (m, 8H), 7 78 (m, 3H), 7 94 (s, 1H), 8 77 (s, 1H), 9 26 (s, 1H) HRMS m/z MH+ 511 2251, calculado para $C_{27}H_{27}N_8O_3$ 511 2206

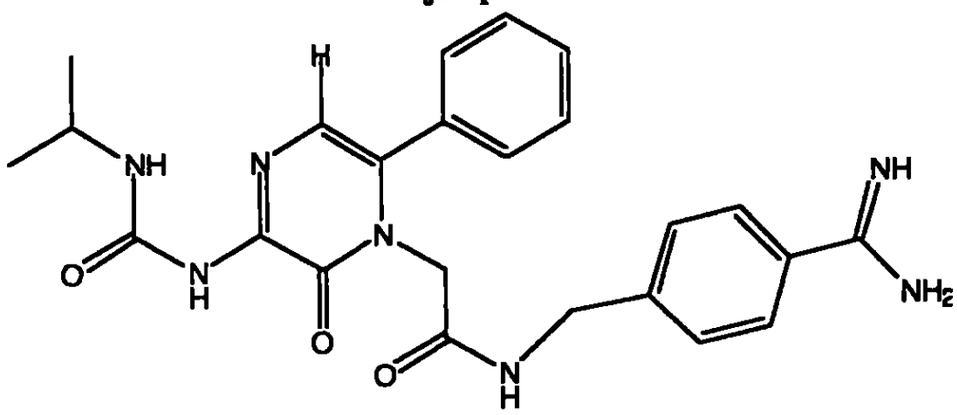
Ejemplo 108



Empleando el procedimiento del **Ejemplo 106** y reemplazando 3 5 3,5-diclorofenil isocianato por fenil isocianato, el producto fue obtenido como la sal HCl HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254

nm @ 50°C) tiempo de retención 3 41 min, $M+H^+$ = 564 4 para la formula $C_{27}H_{24}Cl_2N_7O_3$ ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) d 4 47 (s, 2H), 4 63 (s, 2H), 7 04 (s, 1H), 7 18 (t, J=1 6 Hz, 1H), 7 45-7 56 (m, 7H), 7 64 (d, J=2 Hz, 2H), 7 78 (d, J=8 0 Hz, 2H), 8 77 (s, 1H), 9 26 (s, 1H) HRMS m/z MH^+ 564 1351, calculado para $C_{27}H_{24}Cl_2N_7O_3$ 564 1318

Ejemplo 109



Empleando el procedimiento del **Ejemplo 106**, y sustituyendo el isopropil isocianato por fenil isocianato, el producto fue obtenido como la sal HCl

HPLC-MS (0 a 95% AcCN / 6 min @ 1 0 ml / Min @ 254 nm @ 50°C) tiempo de retención 2 43 minutos, $M+H^+$ = 462 4 para la fórmula $C_{24}H_{28}N_7O_3$ ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) d 1 25 (d, J=6 4 Hz, 6H), 3 99 (m,1H), 4 45 (s, 2H), 4 64 (s, 2H), 6 82 (s, 1H), 7 43-7 53 (m, 5H), 7 60 (m, 1H), 7 67 (t, J= 4 Hz, 1H), 7 78 (d, J=8 0 Hz, 2H), 8 77 (s, 1H), 9 26 (s, 1H) HRMS m/z MH^+ 462 2230, calculado para $C_{24}H_{28}N_7O_3$ 462 2254

Ensayos para Actividad Biológica

Ensayo de TF-VIIa

En este ensayo, 100 nM de factor de tejido soluble recombinante y 2nM de factor humano recombinante VIIa son añadidas a una placa de ensayo de 96 celdillas que contiene 0 4 mM del sustrato, N-Metilsulfonil-D-fe-gli-arg-p-nitroanilina y un inhibidor o un amortiguador (5mM CaCl2, 50 mM Tris-HCl, pH 8 0, 100 mM NaCl, 0 1% BSA) La reacción, en un volumen final de 100 ul es medida inmediatamente a 405 nm para determinar la absorbencia de fondo La placa es incubada a temperatura ambiente por 60 min, tiempo en el cual se mide el porcentaje de hidrólisis de la sustancia mediante el monitoreo de la reacción a 405 nm para la liberación de p-nitroanilina El porcentaje de inhibición de la actividad de TF-VIIa se calcula a partir del valor OD_{405nm} del ejemplo de experimentación y control

Ensayo Xa

El factor humano Xa (0 3 nM) y 0 15 mM de N-a-Benciloxicarbonil-D-arginil-L-glicil-L-arginina-P-nitroanilina-dihidrocloruro (S-2765) se añaden a una placa de ensayo de 96 celdillas que contiene un inhibidor o un amortiguador (50mM Tris-HCl, pH 8 0, 100 mM NaCl, 0 1% BSA) La reacción, en un volumen final de 100 ul es medida inmediatamente a 405 nm para determinar la absorbencia de fondo La placa es incubada a temperatura ambiente por 60 min, tiempo en el cual se mide el porcentaje de hidrólisis de la sustancia mediante el monitoreo de la reacción a 405 nm para la liberación de p-nitroanilina El porcentaje de inhibición de la

actividad de Xa se calcula a partir del valor OD_{405nm} del ejemplo de experimentación y control

Ensayo de Trombina

Trombina humana (0 28 nM) y 0 06 nM H-D-fenilalanil-L-pipecolil-L-arginina-pnitroanilina dihidrocloruro se añaden a una placa de ensayo de 96 celdillas que contiene ya sea un inhibidor o un amortiguador (50 mM Tris-HCl, pH 8 0, 100 mM NaCl, 0 1% BSA) La reacción, en un volumen final de 100 ul es medida inmediatamente a 405 nn para determinar la absorbencia de fondo La placa es incubada a temperatura ambiente por 60 min, tiempo en el cual se mide el porcentaje de hidrólisis de la sustancia mediante el monitoreo de la reacción a 405 nm para la liberación de p-nitroanilina El porcentaje de inhibición de la actividad de la Trombina se calcula a partir del valor OD_{405nm} del ejemplo de experimentación y control

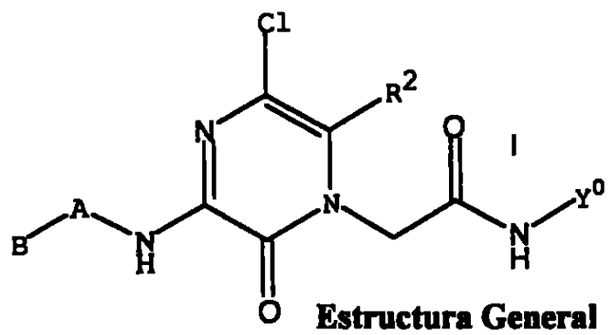
Ensayo de Tripsina

Se añaden Tripsina (5 ug/ml, tipo IX proveniente de páncreas porcino) y 0 375 mM N-a-Benzoil-L-arginina-p-nitroanilida (L-BAPNA) a una placa de ensayo de 96 celdillas que contiene ya sea un inhibidor o un amortiguador (50 mM Tris-HCl, pH 8 0, 100 mM NaCl, 0 1% BSA) La reacción, en un volumen final de 100 ul es medida inmediatamente a 405 nn para determinar la absorbencia de fondo La placa es incubada a temperatura ambiente por 60 min, tiempo en el cual se mide el porcentaje de hidrólisis de la sustancia mediante el monitoreo de la reacción a 405 nm para la liberación de p-nitroanilina El porcentaje de inhibición de la

actividad de la Tripsina se calcula a partir del valor OD_{405nm} del ejemplo de experimentación y control

El recombinante soluble TF, que consiste en aminoacidos 1-219 de secuencia de proteína madura se extrajo en E coli y se purificó usando un Mono Q Sepharose FPLC El recombinante humano VIIa fue adquirido de American Diagnostica, Greenwich CT y el sustrato cromogénico N-Metilsulfonil-D-fe-gli-arg-p-nitroanilina fue preparado por American Peptide Company, Inc Sunnyvale, CA El factor Xa fue obtenido de Enzime Research Laboratories, South Bend IN, la trombina de Calbiochem, La Jolla, CA, y la tripsina y el L-BAPNA de Sigma, St Louis MO Los sustratos cromogénicos S-2765 y S-2238 fueron adquiridos de Chromogenix, Suecia

Usando los procedimientos de bio-ensayo descritos aquí, la actividad biologica de los compuestos de los **Ejemplos 1 a 109** y las **Tablas 1 a 7** se resumen en las **Tablas 8 y 9**



Estructura General

Tabla 8 Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1	1	1	>100	0 2
2	5	0 4	>100	1
3	0 2	<0 04	1	0 4
4	0.3	0 1	3	0 5
5	7	1	4	1
6	0 1	<0 04	1	0 4
7	0 2	0 1	3	0 4
8	3	0 2	1	0 4
9	>30	30	>0	>30
10	>30	>0	>0	>30
11	91	<0 1	>100	1
12	>100	7	>100	1
13	>100	48	>100	14
14	>100	29	>100	0.3
15	>100	>100	>100	1
16	>100	13	>100	1
17	0 71	15 32	41%	0 24
18	47%	20%	0	1 13
19	0 8	0 22	22%@30	0 27
20	41%@30	4	6%@30	7

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
Ex No	IC50 or % Inhibition TF-VIIa (30 uM)	IC50 or % Inhibition Thrombin II(30 uM)	IC50 or % Inhibition Factor Xa (30 uM)	IC50 or % Inhibition Trpysin II (30 uM)
21	8%@30	26 8	21%@30	2
22	0%@30	47%@30	13%@30	1 7
23	1 7	17	38%@30	0 32
24	0%@30	46%@30	22%@30	1 3
25	7%	3%	4%	9%
26	1%	4%	5%	3%
27	12 5	>30	>30	16
28	3	>30	>30	0 23
29	pending	pending	pending	pending
30	pending	pending	pending	pending
31	22%	4%	4%	20%
32	12	0	0	0
33	4%	30	0	3 6
34	20%	0 59	0	1 3
35	29%	5%	10%	2 88
36	5%	31%	0	30%
37	1 8	1 9	0	0 3
38	0 9	0 58	22%	0 4
39	1 7	0 26	0	0 28
40	0 06	0	0	0 1
41	0 02	8	0	0 1
42	0 5	17%	0	0 53
43	0 25	43%	0	0 15
44	2 1	40%	4%	0 54
45	0 89	13	9%	0 25
46	0 98	18 7	10%	0 23
47	0 66	1 14	10 6	0 20

Tabla 8 (Continuacion) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
48	0 57	6 4	20%	0 38
49	0 57	6 4	28 9	0 19
50	0 50	14 2	39%	0 24
51	0 65	2 14	9 68	0 17
52	0 59	7 0	24 0	0 15
53	0 30	11 1	7%	0 15
54	11.3	0%	0%	0%
55	0 15	0 12	0%	0 18
56	16 7	3 13	0%	0 738
57	1 4	0 15	0%	0 22
58	0%	1%	1%	4%
59	0%	0%	2%	7%
60	0 901	<0 04	5 65	0 192
61	1%	0%	0%	10%
62	5 6	4%	10%	2 2
63	28%	6%	0	7
64	0 78	2	19%	0 07
65	0 36	2 8	12%	0.3
66	0 34	40%	0	0 28
67	0 20	4 25	0	0 14
68	32%	0%	6%	4 8
69	0 06	2 6	2 6	0 07
73	0 03	4 4	0	0 1
74	3 25	1 78	13%	0 15
75	0 21	2	9%	0 04
76	0 12	0	0	0 28
77	2 52	0 98	>30	1 13

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej Nº	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
78	0 43	0 3	16%@30	0 23
79	4 14	0 3	30%@30	0 15
80	1 29	4 55	29%@30	0 16
81	1	0 89	33%@30	0 22
82	20	4 67	32%@30	0 17
83	0 75	0 84	>30	0 36
84	3 03	0 5	>30	0 2
85	0 88	0 92	42%@30	0 19
86	0 07	0 9	26%@30	78%@1
87	0 07	1 5	>30	0 26
88	0 1	15	>30	0 27
89	5%@30	3%@30	5%@30	9%@30
90	0 02	8	16%@30	0 1
91	0 07	0 4	7	0 5
92	0 053	17 7	18%@30	0 25
93	0 07	15 4	>30	0 16
94	0 04	48%@30	>30	0 24
95	0 6	0 58	>30	0 21
96	0 26	6 39	>30	0 12
97	0 04	29%@30	>30	0 24
98	0 09	20%@30	10%@30	0 07
99	6%@30	0%@30	8%@30	7%@30
100	1 6	0 1	>30	62%@1
101	0 6	0 1	>30	83%@1
102	1 2	1	43%@30	0 39
103	0 3	1 3	11%@30	0 45
104	1 2	19	>30	0 7

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
105	0	17%	5%	0 49
106	1 11	28 8	30%	0 25
107	0 57	48%	35%	0 24
108	4 13	16%	20%	0 5
109	6 17	46%	10%	0 22
1471-1	8 17	2 57	10%	0 79
1471-2	3 62	86%@ 04	10%	0
1471-3	13 59	6 31	0	1 29
1471-4	29 4	18 3	0	3 1
1471-5	8 69	0 09	12%	1 79
1471-6	2 85	63%@ 04	14%	0 68
1471-7	4 28	0 06	4%	0 87
1471-8	3 86	70%@ 04	27%	0 65
1471-9	0 77	7 63	29%	0 24
1471-10	0 6	69%@ 04	45%	0 18
1471-11	1 69	12 03	9%	0 93
1471-12	7 97	37%@30	9%	0 93
1471-13	1 47	0 33	0%	0 53
1471-14	0 18	62%@ 04	23	0 05
1471-15	0 63	0 16	10%	0 24
1471-16	0 82	0 1	23%	0 28
1471-17	11 01	3 76	16	0 24
1471-18	11 21	0 15	26%	0 8
1471-19	33%	16 86	26%	1 6
1471-20	42%	9 46	34%	0 57
1471-21	8 18	0 08	30	0 24
1471-22	14 56	0 32	28%	0 5

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1471-23	8 88	0 2	36%	0 28
1471-24	10 05	0 05	23	0 27
1471-25	2 45	24 47	31%	0 36
1471-27	4 19	40%	16%	0 59
1471-28	7 22	26 99	8%	0 39
1471-29	2 18	0 67	21%	0 47
1471-30	0 83	0 13	41%	0 08
1471-31	1 98	0 72	17%	0 47
1471-32	1 19	0 17	25%	0 23
1471-33	31%	34%	22%	0 36
1471-34	17 47	0 74	24%	0 25
1471-35	37%	40%	22%	0 27
1471-36	11%	15%	6%	0 74
1471-37	39%	6 02	7%	0 43
1471-38	24 38	3 92	18%	0 34
1471-39	23 45	4 06	11%	0 29
1471-40	40%	4 03	11%	0 47
1471-41	18 33	25 8	34%	0 33
1471-42	10 45	0 55	15%	0 45
1471-43	25 26	34%	18%	0 44
1471-44	34%	25%	13%	0 53
1471-45	13 22	1 19	24%	0 27
1471-46	13 02	1 76	21%	0 37
1471-47	12 59	2 24	22%	0 41
1471-48	15 7	0 92	17%	0 42
1471-57	4 73	0 9	11%	0 67
1471-58	12 44	76%@ 04	0%	4 03

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1471-59	7 52	1 95	0%	1 03
1471-60	13 01	2 97	0%	1 52
1471-61	5	0 04	0%	1 2
1471-62	4%	24%	0%	>30
1471-63	3 45	56%@ 04	2%	0 84
1471-64	3 02	78%@ 04	2%	0 61
1471-67	12%	27%	16%	0 82
1471-70	10%	33%	12%	1 01
1471-71	6%	24%	0%	2 58
1471-72	15%	12 2	22%	0 72
1507-01	6 3	18 9	16%	0 9
1507-02	9 4	36%	9%	1 1
1507-03	3 6	21	21%	0 8
1507-04	29 5	9 5%	>30	9%@1
1507-05	4 7	22	10%	
1507-06	20	0 5	>30	8%@1
1507-07	25%	27	>30	7%@1
1507-08	7%	10%	1%	
1507-09	22 6	0 97	13%	0 7
1507-10	24%	39 5%	>30	7%@1
1507-11	3	<0 04	>30	27%@1
1507-12	6 7	0 6	>30	12%@1
1507-13	26 7	6%	>30	8%@1
1507-15	12	25%	>30	11%@1
1507-16	5 8	21 3	18%	1
1507-17	27 4	0 9	16%	2 8
1507-18	10 6	10 6	>30	6%@1

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1507-19	12 9	45%	4%	
1507-20	20 9	10 5%	>30	11%@1
1507-21	0 4	4 6	23%	0 36
1507-22	45%	1 5%	>30	8%@1
1507-23	28 9	11%	>30	11%@1
1507-24	0%	7 5%	15%	25%@30
1507-25	1 6	22 4	>30	60%@1
1507-26	20 5	11 5%	>30	11%@1
1507-28	38%	1 5	>30	1%@1
1507-29	5 8	27%	4%	
1507-30	13 4	18 5	>30	0%@1
1507-31	3 7	21 5%	>30	2%@1
1507-32	21 3	16 5%	>30	0%@1
1507-33	28 4	8 5%	>30	2%@1
1507-34	8 5	20%	>30	0%@1
1507-35	19 9	15 9	28%	0 49
1507-36	13 8	18%	0%	
1507-38	16	34 5%	>30	0%@1
1507-40	5 7	30	11%	
1507-41	48%	10 5%	17%	13 9
1507-42	11 6	23 5%	>30	0%@1
1507-43	4 1	7 1	21%	0 97
1507-44	6	0 5	9%	
1507-45	7 3	1	>30	0%@1
1507-46	4.3	36%	8%	
1507-47	17 6	37%	19%	1 6
1507-48	18.3	14%	>30	11%@1

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1512-01	18	18%	4%	
1512-02	19 2	19%	3%	
1512-04	10 8	17%	8%	
1512-05	16 7	1 7	10%	
1512-06	12 6	23 6	4%	
1512-07	3 6	30	4%	
1512-11	30	22%	5%	
1512-12	11 3	10 5	5%	
1512-14	3 2	27 9	7%	
1512-15	20 9	23%	6%	
1512-16	6 5	34%	10%	
1512-17	39%	6%	4%	
1512-19	14 3	17%	3%	
1512-20	11 2	9%	8%	
1512-23	14 6	34%	6%	
1512-26	26 9	7%	5%	
1512-27	16 5	13%	3%	
1512-29	47%	8%	4%	
1512-31	43%	9%	14%	
1512-32	21 9	10%	5%	
1512-35	22 5	23%	4%	
1512-36	3 8	48%	9%	
1512-39	6	47%	4%	
1512-40	40%	9%	3%	
1512-41	30	4 4	4%	
1512-42	25	15%	1%	
1512-43	11	27%	9%	

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej Nº	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1512-44	43%	20%	6%	
1512-45	27%	16%	11%	
1512-46	11 7	27 2	10%	
1512-47	3 5	0 3	13%	
1515-01	7	25%	>30	2 3
1515-02	3 8	26%	>30	1 5
1515-03	1 9	40%	>30	2 9
1515-04	5 2	43%	>30	2 8
1515-05	4	9 8	>30	0 9
1515-06	1 7	6 2	>30	1 1
1515-07	14 2	3 8	>30	1 2
1515-08	11%	9%	>30	2
1515-09	4 1	44%	>30	1 1
1515-10	5 7	38%	>30	1 1
1515-11	4.3	44%	>30	1 9
1515-12	6 3	9%	>30	8 2
1515-13	1 4	37%	>30	1 3
1515-14	2 9	7%	>30	4
1515-15	2 6	1%	>30	11 7
1515-16	8 8	3%	>30	17 3
1515-17	4 4	43%	>30	3 2
1515-18	0 6	4 4	>30	1 1
1515-19	24 2	9 4	>30	8 4
1515-20	32%	36%	>30	1 2
1515-22	4 2	25%	>30	2 7
1515-23	6 2	18%	>30	8 5
1515-24	1 6	22%	>30	6 7

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej Nº	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1515-25	2 9	3 5	>30	1 4
1515-26	1 6	3 3	>30	1 3
1515-27	1 1	2	>30	2
1515-28	3	2 1	>30	2 4
1515-29	5 2	1	>30	2 2
1515-30	1 2	0 4	>30	1 2
1515-31	8 1	0 1	>30	1 2
1515-32	25%	6 3	>30	1 4
1515-33	2 3	1 1	>30	1
1515-34	4 4	2 4	>30	1 3
1515-35	1 8	1 2	>30	1 1
1515-36	2 7	8 6	>30	5 4
1515-37	3 6	4	>30	1 6
1515-38	1 8	2 5	>30	1 4
1515-39	1 6	1 7	>30	2 3
1515-40	4 4	1 7	>30	2 4
1515-41	2 6	0 4	>30	1
1515-42	1 8	0 5	>30	1 4
1515-43	6 8	0 1	>30	1 1
1515-44	30%	7 7	>30	1 4
1515-45	2 9	1	>30	1 2
1515-46	4 8	2	>30	1 3
1515-47	3 1	1 6	>30	1 8
1515-48	4 1	6 2	>30	4 1
1517-01	1 2	1 8	0	0 38
1517-03	9	36%	0	2
1517-04	5 7	14 5	0	4 5

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej Nº	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1517-05	4 6	29 8	0	1 2
1517-06	2 5	11 9	0	1 6
1517-07	0 4	1 1	0	0 32
1517-08	43%	30%	0	3 8
1517-09	2 6	30%	0	1 5
1517-10	2	38%	0	2 1
1517-11	3	22%	0	1 9
1517-12	0 8	18 1	0	2 1
1517-13	0 6	0 1	0	0 28
1517-14	30%	20%	0	8 4
1517-15	3 1	5.3	0	1 5
1517-16	3 4	26 1	0	5 1
1517-17	1 8	4 1	0	0 85
1517-18	1 3	1	0	0 98
1517-19	0 9	0 1	0	0 4
1517-20	22%	25%	0	7 3
1517-23	2 3	4.3	0	1 4
1517-24	1 8	1	0	0 84
1517-25	1 4	16 5	0	0 72
1517-26	1 8	2 1	0	0 32
1517-29	0 9	1 2	0	0.3
1517-31	9 1	19 9	0	0 69
1517-33	0 4	5 2	0	0 21
1517-35	33%	9%	0	23 6
1517-36	3	28 1	0	0 61
1517-37	0 4	3 7	0	0 28
1517-38	0 7	8 7	0	0 33

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1517-39	0 7	20 4	0	0 43
1517-40	1 2	6 4	0	0 37
1517-41	2 2	16 6	0	0 59
1517-43	25%	4%	0	43%
1517-44	0 2	4	0	0 22
1517-46	0 4	11 3	0	0 36
1517-47	9 8	5 2	0	0 65
1517-48	1 2	2 4	0	0 29
1522-02	0 5	20	>30	0 2
1522-05	0 6	10	>30	0 2
1522-06	5 5	20	>30	0 3
1522-07	0 47	1	>30	0 15
1522-08	0 27	1	>30	0 1
1522-09	0 2	3	>30	0 2
1522-11	0 43	1	>30	0 2
1522-12	0 81	8	>30	0.3
1522-13	0 75	8	>30	0 2
1522-14	0 84	8	>30	0 2
1522-15	0 54	4	>30	0 2
1522-17	0 62	1	>30	0 35
1522-18	1 7	20	>30	0 2
1522-19	13	>30	>30	0 3
1522-20	5	>30	>30	0 2
1522-21	0 72	3	>30	0 2
1522-23	2 2	20	>30	0.3
1522-27	6.3	20	>30	0 35
1522-28	>30	>30	>30	2

Tabla 8 (Continuacion) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1522-31	6 4	8	>30	0 35
1522-33	0 88	10	>30	0 2
1522-34	0 5	8	>30	0 2
1522-35	4	10	>30	0 35
1522-36	1	10	>30	0.3
1522-37	2	0 08	>30	0 3
1522-38	1	0 1	>30	0 3
1522-40	0 5	0 8	>30	0 2
1522-41	0 5	10	>30	0 2
1522-42	1	2	>30	0 15
1522-43	0 8	20	>30	0 3
1522-44	0 8	10	>30	0 2
1522-46	1	10	>30	0 2
1522-47	3	15	>30	2
1526-01	0 02	13 13	>30	0 15
1526-03	0 06	17.3	>30	0 15
1526-04	0 03	18 08	>30	0 16
1526-05	0 1	15	>30	0 19
1526-06	0 17	12 04	>30	0 21
1526-07	0 08	20 91	>30	0 19
1526-09	0 03	11 23	>30	0 14
1526-11	0 05	3 21	>30	0 15
1526-12	0 04	28 41	>30	0 2
1526-13	0 06	22 42	>30	0 2
1526-14	0 04	7 63	>30	0 14
1526-15	0 06	6 88	>30	0 15
1526-16	0 04	5 6	>30	0 13

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej N°	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1526-17	0 08	2 21	>30	0 17
1526-19	0 04	16 97	>30	0 15
1526-21	0 05	20 03	>30	0 18
1526-23	0 03	9 45	>30	0 15
1526-24	0 04	11 06	>30	0 17
1526-25	0 14	40%	>30	0 19
1526-26	0 06	14 27	>30	0 16
1526-29	0 12	50%	>30	0 22
1526-30	0 08	21 42	>30	0 2
1526-33	0 26	29%	>30	0 24
1526-40	0 1	17 85	>30	0 22
1526-41	0 07	24 04	>30	0 16
1543-03	0 64	26%	34%	0 06
1543-05	0 06	27%	14%	0 07
1543-07	0 21	24 56	19%	0 09
1543-09	0 69	14%	12%	0 18
1543-11	0 07	16 56	24%	0 04
1543-13	0 09	41%	12%	0 06
1543-15	0 95	45%	41%	0 14
1543-19	0 22	37%	11%	0 08
1543-21	0 29	17 12	27%	0 06
1543-25	0 28	8 12	26%	0 05
1543-27	0 38	24 6	27%	0 06
1543-31	0 04	24 26	8%	0 06
1543-33	0 03	19.34	14%	0 05
1543-34	0 08	17 32	20%	0 06
1543-35	0 07	23 61	8%	0 07

Tabla 8 (Continuación) Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a TF-VIIA, Trombina II, Faxtor Xa y Tripsina II

Ej. Nº	IC50 o % Inhibición TF-VIIa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Trombina II (30 uM)	IC50 o % Inhibición Factor Xa (30 uM)	IC50 o % Inhibición Tripsina II (30 uM)
1543-36	0 08	12 57	15%	0 05
1543-37	1 23	16%	16%	0 12
1543-38	0 09	18 26	14%	0 06
1543-39	0 04	12 77	14%	0 05
1543-40	0 04	11 45	10%	0 04
1543-41	3%	0%	9%	6%
1543-45	1%	0%	5%	8%
1543-46	22%	0%	11%	18%

Tabla 9 Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a Faxtor Xa, TF-VIIA, Trombina II, y Tripsina II

Ejemplo Numero	% Inhibición TF-VIIa (100 uM)	% Inhibición Trombina II (100 uM)	% Inhibición Factor Xa (100 uM)	% Inhibición Tripsina II (100 uM)
E-0001	0	0	1	0
E-0002	0	0	0	0
E-0003	0	10	0	0
E-0004	0	6	0	0
E-0005	0	0	0	0
E-0006	2	0	0	1
E-0007	0	0	0	0
E-0008	0	-0 2	0	0
E-0009	0	8	1	1
E-0010	0	5	0	0
E-0011	0	0	0	0
E-0012	0	0	0	0
E-0013	0	2	0	1
E-0014	0	6	0	0
E-0015	0	3	0	3
E-0016	0	10	0	4
E-0017	0	10	0	1
E-0018	1	10	0	4
E-0019	0	9	0	2
E-0020	0	13	1	4
E-0021	0	9	1	5
E-0022	0	12	0	2
E-0023	0	5	0	1
E-0024	0	0	0	1
E-0025	0	13	0	3
E-0026	0	13	0	3

Tabla 9 Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a Faxtor Xa, TF-VIIA, Trombina II, y Tripsina II (Continuación)

Ejemplo Número	% Inhibición TF-VIIa (100 uM)	% Inhibición Trombina II (100 uM)	% Inhibición Factor Xa (100 uM)	% Inhibición Tripsina II (100 uM)
E-0027	0	10	0	2
E-0028	0	8	0	3
E-0029	0	8	0	2
E-0030	0	8	0	4
E-0031	0	4	0	1
E-0032	0	6	0	3
E-0033	0	6	0	5
E-0034	0	7	6	3
E-0035	4	12	0	2
E-0036	0	1	0	0
E-0037	0	5	0	2
E-0038	0	9	0	3
E-0039	0	9	1	2
E-0040	0	7	0	4
E-0041	0	8	0	2
E-0042	0	8	0	5
E-0043	0	12	0	3
E-0044	0	9	0	3
E-0045	0	7	0	4
E-0046	0	7	0	4
E-0047	0	9	0	2
E-0048	0	1	0	0
E-0049	2	0	0	0
E-0050	0	0	0	0
E-0051	0	0	0	0
E-0052	0	0	0	0
E-0053	0	0	0	0

352

Tabla 9 Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a Faxtor Xa, TF-VIIA, Trombina II, y Tripsina II (Continuación)

Ejemplo Numero	% Inhibición TF-VIIa (100 uM)	% Inhibición Trombina II (100 uM)	% Inhibición Factor Xa (100 uM)	% Inhibición Tripsina II (100 uM)
E-0054	0	0	0	0
E-0055	0	0	0	0
E-0056	0	0	0	0
E-0057	0	0	6	0
E-0058	0	0	0	0
E-0059	0	0	0	0
E-0060	0	0	0	0
E-0061	0	0	0	0
E-0062	0	0	0	0
E-0063	0	0	0	0
E-0064	0	0	0	0
E-0065	0	0	0	0
E-0066	0	-0 2	0	0
E-0067	0	1	0	0
E-0068	0	3	0	0
E-0069	0	0	0	0
E-0070	0	0	0	0
E-0071	0	0	0	0
E-0072	0	0	0	0
E-0073	0	0	2	6
E-0074	0	0	0	8
E-0075	0	0	0	7
E-0076	0	0	1	10
E-0077	0	0	3	7
E-0078	0	3	1	10
E-0079	0	0	4	11
E-0080	1	0	4	5

Tabla 9 Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a Faxtor Xa, TF-VIIA, Trombina II, y Tripsina II (Continuación)

Ejemplo Numero	% Inhibición TF-VIIa (100 uM)	% Inhibición Trombina II (100 uM)	% Inhibición Factor Xa (100 uM)	% Inhibición Tripsina II (100 uM)
E-0081	0	24	5	8
E-0082	4	0	4	3
E-0083	2	53	3	6
E-0084	0	0	0	8
E-0085	0	5	0	9
E-0086	0	0	4	11
E-0087	0	0	0	10
E-0088	0	0	3	9
E-0089	3	0	4	8
E-0090	0	0	2	11
E-0091	1	0	4	8
E-0092	1	0	3	9
E-0093	0	14	0	10
E-0094	2	0	2	7
E-0095	2	0	4	9
E-0096	0	5	0	10
E-0097	0	0	3	11
E-0098	0	0	2	8
E-0099	0	0	1	10
E-0100	7	0	6	12
E-0101	11	2	10	11
E-0102	0 4	0	3	13
E-0103	2	0	3	11
E-0104	3	0	5	9
E-0105	0	0	3	12
E-0106	5	0	3	9
E-0107	4	0	6	12

Tabla 9 Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a Faxtor Xa, TF-VIIA, Trombina II, y Tripsina II (Continuación)

Ejemplo Número	% Inhibición TF-VIIa (100 uM)	% Inhibición Trombina II (100 uM)	% Inhibición Factor Xa (100 uM)	% Inhibición Tripsina II (100 uM)
E-0108	0	0	4	12
E-0109	2	0	3	12
E-0110	0	0	3	14
E-0111	4	0	1	14
E-0112	11	0	1	13
E-0113	14	0	3	11
E-0114	10	0	3	14
E-0115	15	0	3	11
E-0116	13	0	4	10
E-0117	9	0	1	9
E-0118	12	0	3	9
E-0119	13	0	5	10
E-0120	8	0	1	9
E-0121	0	8	0 1	0
E-0122	0	8	0 1	0
E-0123	0	6	0 1	1
E-0124	0	6	0 1	0
E-0125	0	4	0 1	0
E-0126	0	4	0 1	0
E-0127	0	5	0 1	0
E-0128	0	7	0 1	0
E-0129	0	5	0 1	0
E-0130	0	2	0 1	0
E-0131	0	0	0 1	1
E-0132	0	0	0 1	0
E-0133	0	5	0 1	0
E-0134	0	5	0 1	1

Tabla 9 Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a Faxtor Xa, TF-VIIA, Trombina II, y Tripsina II (Continuación)

Ejemplo Numero	% Inhibición TF-VIIa (100 uM)	% Inhibición Trombina II (100 uM)	% Inhibición Factor Xa (100 uM)	% Inhibición Tripsina II (100 uM)
E-0135	0	3	0 1	2
E-0136	0	3	0 1	1
E-0137	2	3	0 1	0
E-0138	1	4	0 1	3
E-0139	0	4	0 1	3
E-0140	0	4	0 1	2
E-0141	0	4	0 1	2
E-0142	1	5	0 1	3
E-0143	1	2	0 1	1
E-0144	0	0	0 1	1
E-0145	0	5	0 1	0
E-0146	0	8	0 1	0
E-0147	0	3	0 1	1
E-0148	0	5	0 1	3
E-0149	0	4	0 1	0
E-0150	0	6	0 1	2
E-0151	0	6	0 1	3
E-0152	0	6	0 1	4
E-0153	0	3	0 1	1
E-0154	0	5	0 1	3
E-0155	2	6	0 1	4
E-0156	0	-0 4	0 1	1
E-0157	0	5	0 1	0
E-0158	0	3	0 1	6
E-0159	0	4	0 1	1
E-0160	0	6	0 1	2
E-0161	0	6	0 1	1

Tabla 9 Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a Faxtor Xa, TF-VIIA, Trombina II, y Tripsina II (Continuación)

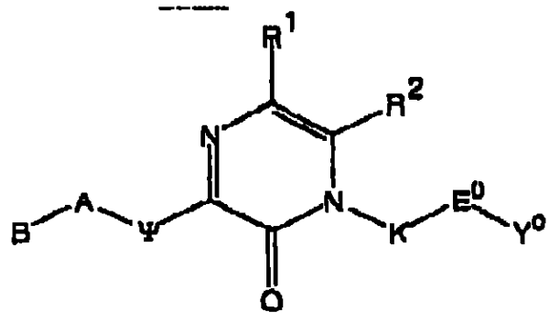
Ejemplo Número	% Inhibición TF-VIIa (100 uM)	% Inhibición Trombina II (100 uM)	% Inhibición Factor Xa (100 uM)	% Inhibición Tripsina II (100 uM)
E-0162	0	7	0 1	4
E-0163	0	5	0 1	0
E-0164	0	5	0 1	0
E-0165	0	7	0 1	0
E-0166	0	6	0 1	1
E-0167	0	4	0 1	1
E-0168	7	5	0 1	0
E-0169	0	2	0 1	1
E-0170	0	7	0 1	0
E-0171	0	9	0 1	2
E-0172	0	6	0 1	0
E-0173	0	5	0 1	1
E-0174	0	5	0 1	1
E-0175	0	6	0 1	2
E-0176	0	7	0 1	0
E-0177	0	6	0 1	0
E-0178	0	3	0 1	2
E-0179	0	10	0 1	0
E-0180	0	3	0 1	0
E-0181	0	5	0 1	3
E-0182	0	5	0 1	0
E-0183	0	5	0 1	2
E-0184	0	2	0 1	0
E-0185	0	3	0 1	2
E-0186	0	5	0 1	0
E-0187	0	8	0 1	1
E-0188	0	2	0 1	8

Tabla 9 Actividad Inhibidora de las Pirazinonas con respecto a Faxtor Xa, TF-VIIA, Trombina II, y Tripsina II (Continuación)

Ejemplo Número	% Inhibición TF-VIIa (100 uM)	% Inhibición Trombina II (100 uM)	% Inhibición Factor Xa (100 uM)	% Inhibición Tripsina II (100 uM)
E-0189	0	6	0 1	1
E-0190	0	4	0 1	3
E-0191	0	6	0 1	0
E-0192	0	0	0 1	0
E-0193	0	5	0 1	0
E-0194	0	14	0 2	0
E-0195	0	1	0 1	0
E-0196	0	1	0 1	0
E-0197	0	3	0 1	1
E-0198	0	0	0 1	3
E-0199	0	1	0 1	2
E-0200	0	33	0 2	2
E-0201	0	1	0 1	1
E-0202	0	1	0 1	1
E-0203	0	5	0 1	2
E-0204	0	1	0 1	1
E-0205	0	1	0 1	2
E-0206	0	2	0 1	1
E-0207	0	2	0 1	1
E-0208	0	4	0 1	1
E-0209	1	3	0 1	3
E-0210	0	6	0 1	2

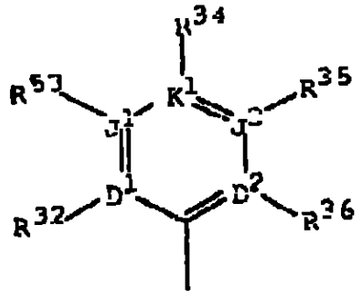
Lo que reivindicamos es

1 Un compuesto cuya Fórmula es



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

B es la fórmula (V)



(V)

en donde D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 son seleccionados independientemente del grupo consistente en C, N, O, S y un enlace covalente, a condición de que no más de uno sea un enlace covalente, no más de uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 sea O, no mas de uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 sea S, uno de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 debe ser un enlace covalente donde dos de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 son O y S, y no mas de cuatro de D^1, D^2, J^1, J^2 y K^1 son N,

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36} son seleccionados independientemente a partir de un grupo formado por hidrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquilenodioxi, haloalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquil, haloalcoxilalquil, hidroxi, amino, alcoxiamino, nitro, alquilamino más bajo, alquiltio, alquiltioalquil, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alquilsulfonilalquil, aril, aralquil, cicloalquil,

cicloalquilalquil, heteroaril, heterociclil, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonil, amidosulfonil, monoalquil amidosulfonil, dialquil amidosulfonil, alcanoil, haloalcanoil, alquil, alquenil, halo, haloalquil, haloalquenil, haloalcoxi, hidroxihaloalquil, hidroxialquil, aminoalquil, haloalcoxialquil, carboxialquil, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, carboxamidoalquil y ciano, R^{16}, R^{19}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36} son independientemente opcionalmente Q^b a condición de que no más de uno de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{be},

B es seleccionado opcionalmente del grupo formado por hidrido, trialquilsilil, C2-C8 alquil, C3-C8 alquilenil, C3-C8 alquenil, C3-C8 alquinil, y C2-C8 haloalquil, en donde cada miembro del grupo B es sustituido opcionalmente en cualquier carbono hasta e incluyendo 6 átomos desde el punto de unión de B a A con uno o más del grupo formado por R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36},

B es escogido opcionalmente del grupo formado por C3-C12 cicloalquil y C4-C9 heterociclil saturado, en donde cada carbono de anill es reemplazado opcionalmente por R^{33}, un carbono de anillo diferente del carbono de anillo del punto de unión de B a A es reemplazado opcionalmente con oxo, a condición de que no más de un carbono de anillo sea sustituido con oxo al mismo tiempo, los carbonos de anillo y un nitrógeno adyacente al átomo de carbono en el punto de unión son sustituidos opcionalmente con R^9 o R^{13}, un carbono de anillo o átomo de nitrógeno adyacente a la posición R^9 y dos átomos desde el punto de unión se sustituye opcionalmente por R^{10}, un carbono de anillo o nitrógeno

adyacente a la posición R^{13} y dos átomos del punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{12}, un carbono de anillo o tres átomos de nitrógeno del punto de unión y adyacente a la posición R^{10} es opcionalmente sustituido por R^{11}, un carbono de anillo o tres átomos de nitrógeno del punto de unión y adyacente a la posición R^{12} es sustituido opcionalmente con R^{33}, y un carbono de anillo o cuatro átomos de hidrógeno del punto de unión y adyacente a las posiciones R^{11} y R^{33} es opcionalmente sustituido por R^{34},

A es seleccionado del grupo formado por un enlace covalente simple, $(W^7)_{rr}$-$(CH(R^{15}))_{pa}$ y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$ en donde rr es un número entero seleccionado de 0 a 6, y W^7 es seleccionado dentro del grupo compuesto por O, S, C(O), (R^7)NC(O), (R^7)NC(S), y N(R^7) con la condición de que no más de uno del grupo formado por rr y pa sea 0 al mismo tiempo,

R^7 es seleccionado dentro del grupo constituido por hidrido, hidroxi y alquil,

R^{15} es seleccionado dentro del grupo constituido por hidrido, hidroxi, halo, alquilo y haloalquil,

Ψ es seleccionado dentro del grupo constituido por NH y NOH,

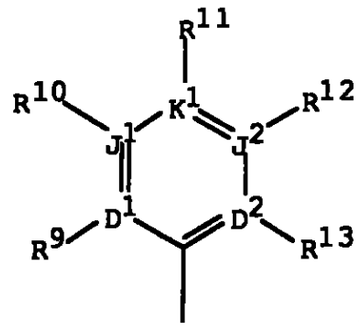
R^1 es seleccionado del grupo compuesto por hidrido, alquilo, alquenil, ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, haloalquiltio, amino, aminoalquil, alquilamino, amidino, hidroxi, hidroxiamino, alcoxi, hidroxialquil, alcoxiamino, tiol y alquiltio,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado dentro del grupo conformado por un enlace simple covalente, $(CR^{41}R^{42})q$ en donde q es un numero entero seleccionado de 1 a 3, $(CH(R^{41}))_g$-W^0-$(CH(R^{42}))_p$ en donde g y p son numeros enteros seleccionados independientemente de 0 a 3 y W^0 es seleccionado del grupo formado por O, S, C(O), S(O), $N(R^{41})$, y $ON(R^{41})$, y $(CH(R^{41}))_e$-W^{22}-$(CH(R^{42}))_h$ en donde e y h son números enteros independientemente seleccionados de 0 a 1 y W^{22} es seleccionado en el grupo conformado por CR^{41}=CR^{42},1,2-ciclopropil, 1,2-ciclobutil, 1,2-ciclohexil, 1,3-ciclohexil, 1,2-ciclopentil, 1,3-ciclopentil, 2,3-morfolinil, 2,4-morfolinil, 2,6-morfolinil, 3,4-morfolinil, 3,5-morfolinil, 1,2-piperacinil, 1,3-piperacinil, 2,3-piperacinil, 2,6-piperacinil, 1,2-piperidinil, 1,3-piperidinil, 2,3-piperidinil, 2,4-piperidinil, 2,6-piperidinil, 3,4-piperidinil, 1,2-pirrolidinil, 1,3-pirrolidinil, 2,3-pirrolidinill, 2,4-pirrolidinil, 2,5-pirrolidinil, 3,4-pirrolidinil, 2,3-tetrahidrofuranil, 2,4-tetrahidrofuranil, 2,5-tetrahidrofuranil, y 3,4-tetrahidrofuranil con la condición de que Z^0 esté directamente enlazado al anillo de pirazinona,

R^{41} y R^{42} son seleccionados independientemente del grupo conformado por amidino, hidroxiamino, hidrido, hidroxi, amino y alquil,

Q es seleccionado del grupo constituido por hidrido, con la condición de que Z^0 es diferente de un enlace simple covalente, y la fórmula (II)



(II)

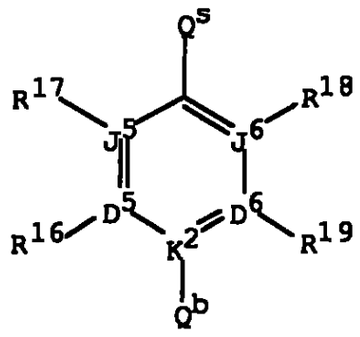
en donde D^1 ,D^2 ,J^1 ,J^2 y K^1 son seleccionados independientemente dentro del grupo compuesto por C, N, O, S y un enlace covalente a condición que no más de uno sea un enlace covalente, no más de uno de D^1 ,D^2 ,J^1 ,J^2 y K^1 sea O, no más de uno de D^1 ,D^2 ,J^1 ,J^2 y K^1 sea S, uno de D^1 ,D^2 ,J^1 ,J^2 y K^1 debe ser un enlace covalente donde dos de D^1 ,D^2 ,J^1 ,J^2 y K^1 sean O y S, y no más de cuatro de D^1 ,D^2 ,J^1 ,J^2 y K^1 sean N, con la condición de que R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} sean cada uno seleccionado independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrogeno, la naturaleza bivalente del azufre y la naturaleza bivalente del oxígeno,

K es $(CR^{4a}R^{4b})_n$ en donde n es un número entero seleccionado dentro del grupo 1 a 2,

R^{4a} y R^{4b} son seleccionados independientemente en el grupo conformado por halo, hidrido, hidroxialquil, alquil, alcoxialquil, alquiltioalquil y haloalquil,

E^0 es E^1, cuando K es $(CR^{4a}R^{4b})_n$, en donde E^1 es seleccionado dentro del grupo conformado por un enlace simple covalente, C(O), C(S), $C(O)N(R^7)$, $(R^7)NC(O)$, $S(O)_2$, $(R^7)NS(O)_2$ y $S(O)_2N(R^7)$,

Y^0 es la fórmula (IV)



(IV)

en donde D^5, D^6, J^5 y J^6 son seleccionados independientemente del grupo constituido por C,N,O,S y un enlace covalente a condición que no más de uno sea un enlace covalente, K^2 sea C, no más de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 sea O, no más de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 sea S, debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5 y J^6 son O y S y no más de cuatro de D^5, D^6, J^5 y J^6 sean N,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados independientemente dentro del grupo conformado por hidrido, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, nitro, alcoxiamino, bajo alquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alcanoil, haloalcanoil, alquil, alquenil, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, alquilamino, haloalcoxialquil, carboalcoxi y ciano,

Q^b es seleccionado en el grupo constituido por $NR^{20}R^{21}$, aminoalquilenil, Q^{be} en donde Q^{be} es hidrido, $N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$ y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, a condición que no más de uno de R^{20} y R^{21} sea hidroxi, amino, alquilamino o dialquilamino al mismo tiempo y que no más de uno

de R^{23} y R^{24} sea hidroxi, amino, alquilamino o dialquilamino al mismo tiempo,

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25} y R^{26} son seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo, hidroxi, aminoalquilenil, amino, dialquilamino, alquilamino e hidroxialquil,

Q^s es seleccionado en el grupo constituido por un enlace simple covalente, $(CR^{37}R^{38})b$ donde b es un número entero seleccionado de 1 a 4 y $(CH(R^{14}))_c$-W^1-$(CH(R^{15}))_d$ en donde c y d son números enteros seleccionados en el grupo de 1 a 3 y W^1 es seleccionado dentro del grupo conformado por $C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)$, $S(O)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^{14})$, $N(R^{14})S(O)_2$, y $N(R^{14})$, a condición que R^{14} no sea seleccionado en halo cuando está enlazado directamente a N y que $(CR^{37}R^{38})_b$, y $(CH(R^{14}))_c$ están enlazados con E^0,

R^{14} es seleccionado en el grupo formado por hidrido, halo, alquilo y haloalquil,

R^{37} y R^{38} son seleccionados independientemente en el grupo compuesto por hidrido, alquilo y haloalquil,

R^{38} es seleccionado opcionalmente en el grupo formado por aroil y heteroaroil,

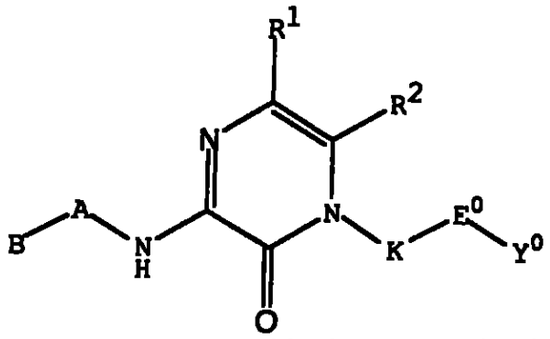
Y^0 es opcionalmente Q^b-Q^{ss} en donde Q^{ss} es $(CH(R^{14}))_e$-W^2-$(CH(R^{15}))_h$, en donde e y h son números enteros seleccionados

independientemente de 1 a 2 y W^2 es $CR^{4a}=CR^{4b}$ con la condición de que $(CH(R^{14}))_e$ está enlazado con E^0,

Y^0 es seleccionado opcionalmente dentro del grupo formado por Q^b-Q^{ssss} y Q^b -Q^{sssr} en donde Q^{ssss} es $(CH(R^{38}))_r$-W^5 y Q^{sssr} es $(CH(R^{38}))_r$-W^6, r es un número entero seleccionado de 1 a 2, y W^5 y W^6 son seleccionados independientemente dentro del grupo formado por 1,4-indenil, 1,5-indenil, 1,6-indenil, 1,7-indenil, 2,7-indenil, 2,6-indenil, 2,5-indenil, 2,4-indenil, 3,4-indenil, 3,5-indenil, 3,6-indenil, 3,7-indenil, 2,4-benzofuranil, 2,5-benzofuranil, 2,6-benzofuranil, 2,7-benzofuranil, 3,4-benzofuranil, 3,5-benzofuranil, 3,6-benzofuranil, 3,7-benzofuranil, 2,4-benzotiofenil, 2,5-benzotiofenil, 2,6-benzotiofenil, 2,7-benzotiofenil, 3,4-benzotiofenil, 3,5-benzotiofenil, 3,6-benzotiofenil, 3,7-benzotiofenil, 2,7-imidazo(1,2-a)piridinil, 3,4-imidazo(1,2-a)piridinil, 3,5-imidazo(1,2-a)piridinil, 3,6-imidazo(1,2-a)piridinil, 3,7-imidazo(1,2-a)piridinil, 2,4-indolil, 2,5-indolil, 2,6-indolil, 2,7-indolil, 3,4-indolil, 3,5-indolil, 3,6-indolil, 3,7-indolil, 1,4-isoindolil, 1,5-isoindolil, 1,6-isoindolil, 2,4-isoindolil, 2,5-isoindolil, 2,6-isoindolil, 2,7-isoindolil, 1,3-isoindolil, 3,4-indazolil, 3,5-indazolil, 3,6-indazolil, 3,7-indazolil, 2,4-benzoxazolil, 2,5-benzoxazolil, 2,6-benzoxazolil, 2,7-benzoxazolil, 3,4-bencizoxazolil, 3,5-bencizoxazolil, 3,6-bencizoxazolil, 3,7-bencizoxazolil, 1,4-naftil, 1,5-naftil, 1,6-naftil, 1,7-naftil, 1,8-naftil, 2,4-naftil, 2,5-naftil, 2,6-naftil, 2,7-naftil, 2,8-naftil, 2,4-quinolinil, 2,5-quinolinil, 2,6-quinolinil, 2,7-quinolinil, 2,8-quinolinil, 3,4-quinolinil, 35-quinolinil, 3,6-quinolinil, 3,7-quinolinil, 3,8-

quinolinil, 4,5-quinolinil, 4,6-quinolinil, 4,7-quinolinil, 4,8-quinolinil, 1,4-isoquinolinil, 1,5-isoquinolinil, 1,6-isoquinolinil, 1,7-isoquinolinil, 1,8-isoquinolinil, 3,4-isoquinolinil, 3,5-isoquinolinil, 3,6-isoquinolinil, 3,7-isoquinolinil, 3,8-isoquinolinil, 4,5-isoquinolinil, 4,6-isoquinolinil, 4,7-isoquinolinil, 4,8-isoquinolinil, 3,4-cinnolinil, 3,5-cinnolinil, 3,6-cinnolinil, 3,7-cinnolinil, 3,8-cinnolinil, 45-cinnolinil, 4,6-cinnolinil, 4,7-cinnolinil, 4,8-cinnolinil, y cada carbono e hidrido que contiene un nitrógeno del anillo de W^5 y del anillo de W^6, diferentes de los puntos de unión de W^5 y W^6, es sustituido opcionalmente con una o más del grupo formado por R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12}, a condición de que Q^b esté enlazado con la posición sustituyente de numero más bajo de cada W^5, Q^b está enlazado con la posición sustituyente de numero mas alto de cada W^6, y $(CH(R^{38}))_r$ está enlazado a E^0

2 El compuesto tal como se menciona en la Reivindicación 1 tiene la Formula



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

B se selecciona en el grupo formado por aril y heteroaril en donde un carbono adyacente al carbono del punto de unión es sustituido opcionalmente por R^{32}, el otro carbono adyacente al carbono del punto de

unión es sustituido opcionalmente por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} y dos átomos del carbono en el punto de unión se substituye opcionalmente por R^{33}, un carbono adyacente a R^{36} y dos átomos del carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^{35}, y cualquier carbono adyacente a ambos R^{33} y R^{35} es sustituido por R^{34}

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} son seleccionados independientemente dentro del grupo formado por hidrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquilenedioxi, haloalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, haloalcanoil, nitro, muy bajo alquilamino, alquiltio, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heteroaril, heterociclil, alquilsulfonamido, amidosulfonil, monoalquil, amidosulfonil, dialquil amidosulfonil, alquil, alquenil, halo, haloalquil, haloalquenil, haloalcoxi, hidroxialquil, alquilamino, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, ciano, y Q^b,

B es seleccionado opcionalmente dentro del grupo formado por hidrido, trialquilsilil, C2-C8 alquil, C3-C8 alquilenil, C3-C8 alquenil, C3-C8 alquinil y C2-C8 haloalquil, en donde cada miembro del grupo B es opcionalmente sustituido en cualquier carbono hasta e incluyendo 6 átomos desde el punto de unión de B a A con uno o más del grupo consistente en R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36},

B es seleccionado opcionalmente del grupo constituido por C3-C12 cicloalquil y C4-C9 heterociclil saturado, en donde cada carbono de anillo es sustituido opcionalmente con R^{33}, un carbono de anillo diferente del carbono de anillo en el punto de unión de B y A es opcionalmente sustituido con oxo a condición que no más de un carbono de anillo sea sustituido por

oxo al mismo tiempo, carbonos de anillo y nitrógeno adyacente al átomo de carbono en el punto de unión son sustituidos opcionalmente con R^9 o R^{13}, un carbono de anillo o átomo de nitrógeno adyacente a la posición R^9 y dos átomos desde el punto de unión es opcionalmente sustituido con R^{10}, un carbono de anillo o átomo de nitrógeno adyacente a la posición R^{13} y dos átomos desde el punto de unión es opcionalmente sustituido con R^{12}, un carbono de anillo o átomo de nitrógeno tres átomos desde el punto de unión y adyacente a la posición R^{10}, es opcionalmente sustituido con R^{11}, un carbono de anillo o átomo de nitrógeno tres átomos desde el punto de unión y adyacente a la posición R^{12}, es opcionalmente sustituido con R^{33}, y un carbono de anillo o átomo de nitrógeno cuatro átomos desde el punto de unión y adyacente a las posiciones R^{11} y R^{33} es opcionalmente sustituido con R^{34},

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} son seleccionados independientemente dentro del grupo constituido por hidrido, acetamido, haloacetamido, alcoxiamino, alcanoil, haloalcanoil, amidino, guanidino, alquilenedioxi, haloalquilti , alcoxi, hidroxi, amino, más bajo alquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfamido, alquilsulfonil, amidosulfonil, monoalquil amidosulfonil, dialquil amidosulfonil, alquil, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, aminoalquil, carboalcoxi, carboxi, carboxialquil, carboxamido y ciano,

A es seleccionado en el grupo conformado por un enlace simple covalente y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$ en donde rr es un numero entero seleccionado de 0 a 1, pa es un numero entero seleccionado de 0 a 3, y W^7

es seleccionado en el grupo formado por O, S, C(O), $(R^7)NC(O)$, $(R^7)NC(S)$, y $N(R^7)$,

R^7 es seleccionado del grupo formado por hidrido, hidroxi y alquil,

R^{15} es seleccionado en el grupo formado por hidrido, hidroxi, halo, alquil y haloalquil,

R^1 es seleccionado del grupo conformado por hidrido, alquil, ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, amino, aminoalquil, alquilamino, amidino, hidroxi, hidroxiamino, alcoxi, hidroxialquil, alcoxiamino, tiol, y alquiltio,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado del grupo formado por enlace simple covalente y $(CR^{41}R^{42})_q$ donde q es un numero entero seleccionado de 1 a 2, $(CH(R^{41}))_g$-W^0-$(CH(R^{42}))_p$ en donde g y p son numeros enteros seleccionados independientemente de 0 a 3 y W^0 es seleccionado del grupo formado por O, S, y $N(R^{41})$, y $(CH(R^{41}))_e$-W^{22}-$(CH(R^{42}))_h$ en donde e y h son numeros enteros independientemente seleccionados de 0 a 1 y W^{22} es seleccionado de entre el grupo formado por CR^{41}=CR^{42}, 1,2-ciclopropil, 1,2-ciclobutil, 1,2-ciclohexil, 1,3-ciclohexil, 1,2-ciclopentil, 1,3-ciclopentil, 2,3-morfolinil, 2,4-morfolinil, 2,6-morfolinil, 3,4-morfolinil, 3,5-morfolinil, 1,2-piperazinil, 1,3-piperazinil, 2,3-piperazinil, 2,6-piperazinil, 1,2-piperidinil, 1,3-piperidinil, 2,3-piperidinil, 2,4-piperidinil, 2,6-piperidinil, 3,4-piperidinil, 1,2-pirrolidinil, 1,3-pirrolidinil, 2,3-pirrolidinil, 2,4-pirrolidinil, 2,5-pirrolidinil, 3,4-pirrolidinil, 2,3-tetrahidrofuranil, 2,4-tetrahidrofuranil,

2,5-tetrahidrofuranil, y 3,4-tetrahidrofuranil, con la condición de que Z^0 está directamente enlazado con el anillo pirazinona,

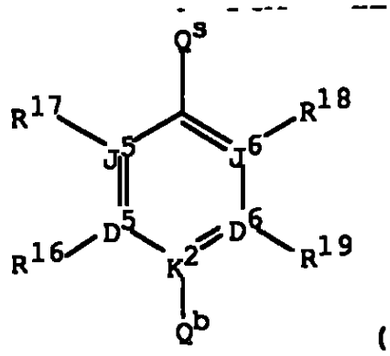
R^{41} y R^{42} son seleccionados independientemente dentro del grupo constituido por hidrido, hidroxi y amino,

Q es seleccionado dentro del grupo formado por hidrido, con la condición de que Z^0 es diferente de un enlace simple covalente, aril y heteroaril, en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^9, el otro carbono adyacente al carbono del punto de unión es sustituido opcionalmente por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono del punto de unión es sustituido opcionalmente por R^{12} y cualquier carbono adyacente tanto a R^{10} como a R^{12} es sustituido opcionalmente por R^{11},

K es CHR^{4a} en donde R^{4a} es seleccionado dentro del grupo consistente en hidrido, hidroxialquil, alquil, alcoxialquil, alquiltioalquil, y haloalquil,

E^0 es seleccionado dentro del grupo formado por un enlace simple covalente, C(O)N(H), (H)NC(O), $(R^7)NS(O)_2$, y $S(O)_2N(R^7)$,

Y^0 es la fórmula (IV),



(IV)

en donde D^5, D^6, J^5 y J^6 son seleccionados independientemente en el grupo formado por C, N, O, S y un enlace covalente a condición que no más de uno puede ser un enlace covalente, K^2 es C, no más de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 puede ser O, no más de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 puede ser S, uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5 y J^6 son O y S, y no más de 4 de D^5, D^6, J^5 y J^6 pueden ser N, a condición que R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} sean cada uno seleccionado independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza bivalente del azufre y la naturaleza bivalente del oxígeno,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19}son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrido, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, muy bajo alquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alcanoil, haloalcanoil, alquil, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, aminoalquil, y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la condición de que no más de uno de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{be},

Q^b es seleccı nado dentro del grupo que consiste en $NR^{20}R^{21}$, Q^{be} en donde Q^{be} es hidrido, $H(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$ y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, a condición que no más de uno de R^{20} y R^{21} sea hidroxı, amino, alquılamino o dialquılamino al mismo tiempo y que no más de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxı, amino, alquılamino, o dialquılamino al mismo tiempo,

R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25} y R^{26} son seleccionados ındependıentemente dentro del grupo formado por hidrido, alquil, hidroxı, amino, alquılamino, y dialquılamino,

Q^8 es seleccionado dentro del grupo formado por un enlace simple covalente, $(CR^{37}R^{38})_b$ en donde b es un numero entero seleccionado de 1 a 4 y $(CH(R^{14}))_c$-W^1-$(CH(R^{15}))_d$ en donde c y d son numeros enteros seleccionados ındependıentemente de 1 a 3 y W^1 es seleccionado de entre el grupo formado por $C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)$, $S(O)$, $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^{14})$, $N(R^{14})S(O)_2$, y $N(R^{14})$, a condición que R^{14} sea seleccionado en otro que no sea halo cuando está enlazado directamente con N y que $(CR^{37}R^{38})_b$, y $(CH(R^{14}))_c$ son enlazados a E^0,

R^{14} es seleccionado de entre el grupo formado por hidrido, halo, alquil y haloalquil,

R^{37} y R^{38} son seleccionados ındependıentemente en el grupo de hidrido, alquil y haloalquil,

R^{38} es opcionalmente seleccionado del grupo formado por aroil y heteroaroil,

Y^0 es opcionalmente Q^b-Q^{ss} en donde Q^{ss} es $(CH(R^{14}))_e$-W^2-$(CH(R^{15}))_h$, en donde e y h son números enteros independientemente seleccionados de 1 a 2 y W^2 es CR^{4a}=CH con la condición de que $(CH(R^{14}))_e$ está enlazado con E^0

3 El compuesto como se menciona en la Reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

B es seleccionado de entre el grupo formado por hidrido, trialquilsilil, C2-C8 alquil, C3-C8 alquenil, C3-C8 alquenil, C3-C8 alquinil, y C2-C8 haloalquil, en donde cada miembro del grupo B es sustituido opcionalmente en cualquier carbono hasta e incluyendo 6 átomos desde el punto de unión de B con A con uno o más del grupo formado por R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36},

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} son seleccionados independientemente dentro del grupo conformado por hidrido, acetamido, haloaceteamido, amidino, guanidino, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, muy bajo alquilamino, alquiltio, amidosulfonil, monoalquil amidosulfonil, dialquil amidosulfonil, alquil, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, ciano y Q^b,

A es $(CH(R^{15}))_{pa}$-W^7 en donde pa es un número entero seleccionado de 1 a 3 y W^7 es seleccionado en el grupo formado por O, S y $N(R^7)$ en donde R^7 es seleccionado del grupo formado por hidrido y alquil,

R^{15} es seleccionado entre el grupo formado por hidrido, hidroxi, halo, alquil y haloalquil con la condición de que R^{15} es diferente de hidroxi y halo cuando R^{15} está en el carbono enlazado directamente a W^7,

R^1 es seleccionado de entre el grupo formado por hidrido, alquil, ciano, halo y haloalquil,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado del grupo formado por un enlace simple covalente y $(CR^{41}R^{42})_q$ en donde q es un número entero seleccionado de 1 a 2,

R^{41} y R^{42} son seleccionados independientemente dentro del grupo formado por hidrido, hidroxi y amino,

Q es seleccionado dentro del grupo formado por aril y heteroaril, en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos desde el carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos desde el carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^{12}, cualquier carbono adyacente tanto a R^{10} como a R^{12} es sustituido opcionalmente por R^{11},

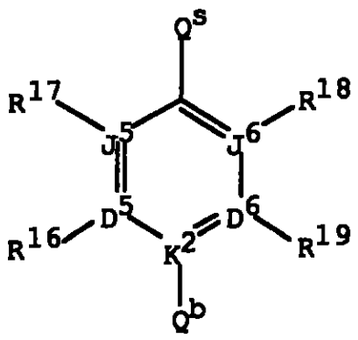
R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} son independientemente seleccionados dentro del grupo constituido por hidrido, acetamido, haloacetamido, alcoxiamino,

alcanoil, haloalcanoil, amidino, guanidino, alquilenedioxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, muy bajo alquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfamido, alquilsulfonil, amidosulfonil, monoalquil amidosulfonil, dialquil amidosulfonil, alquil, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, aminoalquil, carboalcoxi, carboxi, carboxialquil, carboxamido y ciano,

K es CHR^{4a} en donde R^{4a} es seleccionado dentro del grupo formado por hidrido, hidroxialquil, alquil, alcoxialquil, alquiltioalquil, y haloalquil,

E^0 es seleccionado dentro del grupo formado por un enlace simple covalente, C(O)N(H), (H)NC(O), $(R^7)NS(O)_2$ y $S(O)_2N(R^7)$,

Y^0 es la fórmula (IV)



(IV)

en donde D^5, D^6, J^5 y J^6 son seleccionados independientemente dentro del grupo formado por C, N, O, S y un enlace covalente a condición que no más de uno es un enlace covalente, K^2 es C, no más de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 es O, no más de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 es S, uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5 y J^6 son O y S, y no más de cuatro de D^5, D^6, J^5 y J^6 son N,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados independientemente dentro del grupo conformado por hidrido, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio,

alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, muy bajo alquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alcanoil, haloalcanoil, alquil, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, alquilamino y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la condición de que no más de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{be},

Q^b es seleccionado dentro del grupo formado por NR20R21, Q^b en donde Q^{be} es hidrido, $N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$ y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, a condición de que no más de uno de R^{20} y R^{21} es hidroxi, amino, alquilamino o dialquilamino al mismo tiempo que no más de uno de R^{23} y R^{24} es hidroxi, amino, alquilamino o dialquilamino al mismo tiempo,

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25}y R^{26} son seleccionados independientemente dentro del grupo conformado por hidrido, alquil, hidroxi, amino, alquilamino y dialquilamino,

Q^b es seleccionado dentro del grupo formado por un enlace simple covalente, $(CR^{37}R^{38})_b$ en donde b es un número entero seleccionado de 1 a 3 y $(CH(R^{14}))_c$-W^1-$(CH(R^{15}))_d$ en donde c y d son numeros enteros independientemente seleccionados de 1 a 2 y W^1 es seleccionado en el grupo formado por $C(O)N(R^{14})$, $(R^{14})NC(O)$, S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2N(R^{14})$, $N(R^{14})S(O)_2$, y $N(R^{14})$, a condición de que R^{14} es seleccionado para que no

sea halo cuando está directamente enlazado a N y que $(CR^{37}R^{38})_b$ y $(CH(R^{14}))_c$ están enlazados en E^0,

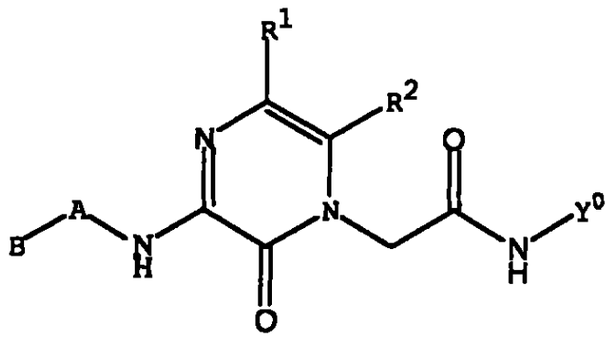
R^{14}es seleccionado de entre el grupo formado por hidrido, halo, alquil y haloalquil,

$R^{37}R^{38}$ son independientemente seleccionados de entre el grupo formado por hidrido, alquil y haloalquil,

R^{38} es opcionalmente seleccionado de entre el grupo formado por aroil y heteroaroil,

Y^0 es opcionalmente Q^b-Q^{ss} en donde Q^{ss} es $(CH(R^{14}))_e$-W^2-$(CH(R^{15}))_h$, en donde e y h son numeros enteros independientemente seleccionados de 1 a 2 y W^2 es CR^{4a}=CH con la condición de que $(CH(R^{14}))_e$ está enlazado en E^0

4 El compuesto tal como es citado en la Reivindicación 3 tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

B es seleccionado dentro del grupo formado por hidrido, trialquilsilil, C2-C4 alquil, C3-C5 alquilenil, C3-C4 alquenil, C3-C4

alquinil y C2-C4 haloalquil, en donde cada miembro del grupo B es sustituido opcionalmente en cualquier carbono hasta e incluyendo 3 átomos desde el punto de unión de B con A con uno o más del grupo formado por R^{32}, R^{33} y R^{34},

R^{32}, R^{33} y R^{34} son seleccionados independientemente dentro del grupo conformado por hidrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, muy bajo alquilamino, alquiltio, amidosulfonil, monoalquil amidosulfonil, dialquil amidosulfonil, alquil, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, carboalcoxi, carboxi, carboxamido y ciano,

A es $(CH(R^{15}))_{pa}$-$N(R^7)$ en donde pa es un número entero seleccionado entre 1 a 2 y R^7 es seleccionado en el grupo formado por hidrido y alquil,

R^{15} es seleccionado entre el grupo formado por hidrido, halo, alquil y haloalquil,

R^1 es seleccionado de entre el grupo formado por hidrido, alquil, ciano, halo y haloalquil,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado en el grupo formado por un simple enlace covalente y CH_2,

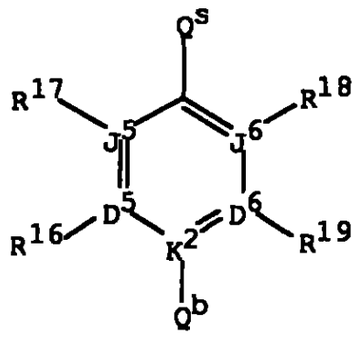
Q es seleccionado en el grupo constituido por aril y heteroaril, en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de unión es

opcionalmente sustituido por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituido por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos desde el carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^{12}, cualquier carbono adyacente tanto a R^{10} como a R^{12} es sustituido opcionalmente por R^{11},

R^9, R^{11} y R^{13} son seleccionados independientemente dentro del grupo constituido por hidrido, hidroxi, amino, amidino, guanidino, muy bajo alquilamino, alquiltio, alquilsulfonamido, alquilsulfinil, alquilsulfonil, amidosulfonil, monoalquil amidosulfonil, alquil alcoxi, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, carboxi, carboxamido y ciano,

R^{10} y R^{12} son seleccionados independientemente dentro del grupo constituido por hidrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquil, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alquilamino más bajo, alquilsulfonamido, amidosulfonil, monoalquil amidosulfonil, dialquil amidosulfonil, hidroxialquil, aminoalquil, carboalcoxi, carboxi, carboxialquil, amidocarbonil, halo, haloalquil, y ciano,

Y^0 es la fórmula (IV)



(IV)

en donde D^5, D^6, J^5 y J^6 son independientemente seleccionados dentro del grupo conformado por C, N, O, S y un enlace covalente, a condición de que no más de uno sea un enlace covalente, K^2 es C, no más de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 es O, no más de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 es S, uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5 y J^6 son O y S, y no mas de cuatro de D^5, D^6, J^5 y J^6 son N, a condición de que R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son cada uno seleccionado independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, trivalente del nitrógeno, bivalente del azufre y bivalente del oxígeno,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados independientemente dentro del grupo constituido por hidrido, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, alquilamino más bajo, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alcanoil, haloalcanoil, alquil, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, aminoalquil y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la condición de que no más de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{be},

Q^b es seleccionado dentro del grupo consistente en $NR^{20}R^{21}$, Q^{be} en donde Q^{be} es hidrido, $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, y $N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$, a condición de que no más de uno de R^{20} y R^{21} es hidroxi al mismo tiempo y que no más de uno de R^{23} y R^{24} es hidroxi al mismo tiempo,

R^{20}, R^{21}, R^{23} ,R^{24}, R^{25} y R^{26} son seleccionados independientemente dentro del grupo constituido por hidrido, alquil e hidroxi,

Q^s es seleccionado en el grupo formado por un enlace covalente simple, CH_2, y CH_2 CH_2

5 El compuesto como se menciona en la Reivindicación 4 tiene la Fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

B es seleccionado de entre el grupo constituido por etil, 2-propenil, 2-propinil, propil, isopropil, trimetileno, tetrametileno, butil, 2-butenil, 3-butenil, 2-butinil, sec-butil, ter-butil, isobutil, 2-metilpropenil, 2,2,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil y 2,2-difluoropropil, en donde cada miembro del grupo B es opcionalmente sustituido en cualquier carbono hasta e incluyendo 3 átomos desde el punto de unión entre B y A con uno o más del grupo constituido por R^{32}, R^{33} y R^{34},

R^{32}, R^{33} y R^{34} son independientemente seleccionados de entre el grupo compuesto de hidrido, amidino, guanidino, carboxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido,

trifluoroacetamido, N-metilamin , dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil y ciano,

A es seleccionado de entre el grupo constituido por enlace covalente simple, NH y $N(CH_3)$,

R^1 es seleccionado del grupo formado por hidrido, metil, etil, propil, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, fluoro, cloro y bromo,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado entre el grupo formado por un enlace simple covalente y CH_2,

Q es seleccionado del grupo formado por fenil, 2-tienil, 3-tienil, 2-furil, 3-furil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 2-tiazolil, 3-isoxazolil, 5-isoxazolil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2,pirazinil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 3-piridacinil, 4-piridacinil, y 1,3,5-triacin-2-il, en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^9, el otro carbon adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por

R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{12}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{10} como a R^{12} es sustituido opcionalmente por R^{11},

R^9, R^{11} y R^{13} son independientemente seleccionados del grupo formado por hidrido, amidino, guanidino, carboxi, metil, etil, propil, isopropil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, brom , metanesulfonamido, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil y ciano,

R^{10} y R^{12} son independientemente seleccionados del grupo formado por hidrido, amidino, guanidino, carboxi, carboximetil, metil, etil, propil, isopropil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metanesulfonamido, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil,

metoxicarbonil, etoxicarbonil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil, fluoro, cloro, bromo y ciano,

Y^0 es seleccionado del grupo formado por

1- Q^b-4- Q^s-2-R^{16}-3-R^{17}-5-R^{18}-6R^{19} benceno,

2- Q^b-5- Q^s-6-R^{17}-4-R^{18}-2-R^{19} piridina,

3- Q^b-6-Q^s-2-R^{16}-5-R^{18}-4-R^{19} piridina, 2-Q^b-4-Q^s-3-R^{16}-6-R^{18} piracina,

3- Q^b-6-Q^s-2-R^{18}-5-R^{18}-4-R^{19} piridacina,

2- Q^b-5-Q^s-6-R^{17}-4-R^{18} pirimidina, 5- Q^b-2-Q^s-3-R^{16}-6- R^{19} pirimidina,

3- Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2- R^{19} tiofeno, 2- Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} tiofeno,

3- Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} furano, 2- Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} furano,

3- Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} pirrol, 2- Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} pirrol,

4- Q^b-2-Q^s-5-R^{19} imidazol, 2- Q^b-4-Q^s-5-R^{17} imidazol,

3- Q^b-5-Q^s-4-R^{16} isoxazol, 5- Q^b-3-Q^s-4-R^{16} isoxazol,

2- Q^b-5-Q^s-4-R^{16} pirazol, 4- Q^b-2-Q^s-5-R^{18} tiazol y

2- Q^b-5-Q^s-4-R^{17} tiazol,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados independientemente desde el grupo conformado por hidrido, metil, etil, isopropil, propil, carboxi, amidino, guanidino, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metilti , etiltio, isopropiltio, trifluorometiltio, metilsulfinil,

etilsulfinil, metilsulfonil, etilsulfonil, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-penta fluoropropil, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil y ciano,

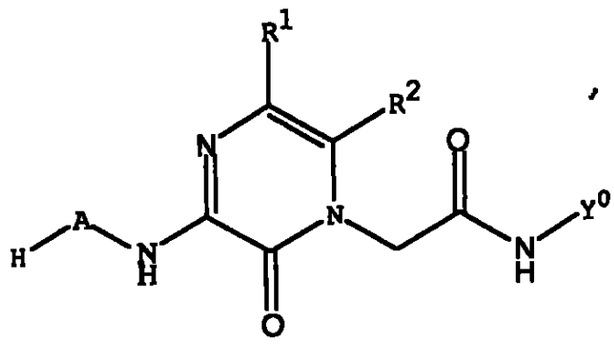
R^{16} y R^{19} son opcionalmente W^b con la condición de que no más de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{be},

Q^b es seleccionado del grupo constituido por NR20R21, Q^{be} en donde Q^{be} es hidrido, C(NR25)NR23R24, y N(R26)C(NR25)N(R23)(R24), a condición de que no más de uno de R20, R21, R23 y R24 puedan ser hidroxi, cuando dos cualesquiera del grupo constituido por R20, R21, R23 y R24 están enlazados al mismo átomo y eso dice que el grupo Q^b está enlazado directamente a un átomo de carbono,

R20, R21, R23, R24, R25 y R26 son independientemente seleccionados del grupo formado por hidrido, metil, etil, propil, butil, isopropil e hidroxi,

Q^s es seleccionado del grupo formado por un enlace covalente simple, CH_2, y CH_2 CH_2

6 El compuesto citado en la Reivindicación 4 tiene la Fórmula



o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, en donde,

A es seleccionado del grupo conformado por $CH_2N(CH_3)$, $CH_2N(CH_2\ CH_3)$, $CH_2CH_2N(CH_3)$, y $CH_2CH_2N(CH_2\ CH_3)$,

R^1 se escoge de un grupo formado por hidrido, metil, etil, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, fluoro, cloro y bromo,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es escogido del grupo que consiste en un enlace simple covalente y CH_2,

Q es escogido del grupo formado por fenil, 2-tienil, 3-tienil, 2-furil, 3-furil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 2-tiazolil, 3-isoxazolil, 5-isoxazolil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-pirazinil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 3-piridazinil, 4-pindacinil y 1,3,5-triancin-2-il, en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de unión es sustituido opcionalmente por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos desde el carbono en el punto de enlace es sustituido opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13}

y dos átomos desde el carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{12}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{10} como a R^{12} es opcionalmente sustituido por R^{11},

R^9, R^{11} y R^{13} son seleccionados independientemente del grupo conformado por hidrido, amidino, guanidino, carboxi, metil, etil, propil, isopropil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, metanesulfonamido, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil y ciano,

R^{10} y R^{12} son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrido, amidino, guanidino, carboxi, carboximetil, metil, etil, propil, isopropil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metanesulfonamido, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N- dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2-trifluoro-1-hidroxietil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil, fluoro, cloro, bromo y ciano,

Y^0 es seleccionado del grupo formado por

1- Q^b-4-Q^s-2-R^{16}-3-R^{17}-5-R^{18}-6R^{19} benceno,

2- Q^b-5-Q^s-6-R^{17}-4-R^{18}-2-R^{19} pirıdına,

3-Q^b-6-Q^s-2-R^{16}-5-R^{18}-4-R^{19}pırıdına, 2-Q^b-4-Q^s-3-R^{16}-6-R^{18} pırazına,

3- Q^b-6-Q^s-2-R^{18}-5-R^{18}-4-R^{19} pırıdacına,

2- Q^b-5-Q^s-6-R^{17}-4-R^{18}pırımıdına, 5-Q^b-2-Q^s-3-R^{16}-6- R^{19} pırımıdına,

3- Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2- R^{19} tıofeno, 2- Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} tıofeno,

3- Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} furano, 2- Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} furano,

3- Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} pırrol, 2- Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} pırrol,

4- Q^b-2-Q^s-5-R^{19} ımıdazol, 2- Q^b-4-Q^s-5-R^{17} ımıdazol,

3- Q^b-5-Q^s-4-R^{16} ısoxazol, 5- Q^b-3-Q^s-4-R^{16} ısoxazol,

2- Q^b-5-Q^s-4-R^{16} pırazol, 4- Q^b-2-Q^s-5-R^{19} tıazol y

2- Q^b-5-Q^s-4-R^{17} tıazol,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccıonados ındependıentemente desde el grupo conformado por hıdrıdo, metıl, etıl, ısopropıl, propıl, amıdıno, guanıdıno, metoxı, etoxı, ısopropoxı, propoxı, hıdroxı, amıno, amınometıl, 1-amınoetıl, 2-amınoetıl, N,N-metılamıno, dımetılamıno, N-etılamıno, metıltıo, etıltı , ısoporpıltıo, trıfluorometıltıo, metılsulfınıl, etılsulfınıl, metılsulfonıl, etılsulfonıl, trıfluorometıl, pentafluoroetıl, 2,2,2-trıfluoroetıl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropıl, trıfluorometoxı, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxı, fluoro, cloro, bromo, amıdosulfonıl, N-metılamıdosulfonıl, N,N-dımetılamıdosulfonıl,

hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil y ciano,

Q^b es seleccionado del grupo conformado por NR20R21, C(NR25)NR23R24, y N(R26)C(NR25)N(R23)(R24), a condición que no más de uno de R20, R21, R23 y R24 puede ser hidroxi, cuando dos cualesquiera del grupo constituido por R20, R21, R23 y R24 están enlazados al mismo átomo y eso dice que el grupo Q^b está enlazado directamente en un átomo de carbono,

R20, R21, R23, R24, R25 y R26 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrido, metil, etil, propil, butil, isopropil e hidroxi,

Q^s es escogido en el grupo formado por un enlace covalente simple, CH_2, y CH_2CH_2

7 El componente citado en la Reivindicación 6 o una sal aceptable farmacéuticamente de éste, en donde,

A es escogido dentro del grupo constituido por $CH_2N(CH_3)$, $CH_2N(CH_2CH_3)$, $CH_2CH_2N(CH_3)$ y $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)$,

R^1 es seleccionado en el grupo formado por hidrido, metil, etil, propil, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, fluoro, cloro y bromo,

R2 es Z^0-Q,

Z^0 es escogido del grupo formado por enlace covalente simple y CH_2,

Q es escogido del grupo compuesto por 5-amino-3-amidocarbonilfenil, 5-amino-2-fluorofenil, 3-amino-5-hidroximetilfenil, 5-amino-3-metoxicarbonilfenil, 3-amidinofenil, 3-amino-2-metilfenil, 5-amino-2-metiltiofenil, 3-aminofenil, bencil, 3-carboxifenil, 3-carboxi-5-hidroxifenil, 3-carboxi-5-aminofenil, 3-clorofenil, 2-clorofenil, 3-cianofenil, 3-dimetilaminofenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 3-metanesulfonilaminofenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 3-metoxiaminofenil, 3-metoxicarbonilfenil, 2-metilaminofenil, 3-metilaminofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, fenil, 3-trifluoroacetamidofenil, 3-trifluorometilfenil, 2-trifluorometilfenil, 5-amino-2-tienil, 5-amino-3-tienil, 3-bromo-2-tienil, 3-piridil, 4-piridil, 2-tienil y 3-tienil,

Y^0 es seleccionado del grupo constituido por

1- Q^b-4-Q^s-2-R^{16}-3-R^{17}-5-R^{18}-6R^{19} benceno,

2- Q^b-5-Q^s-6-R^{17}-4-R^{18}-2-R^{19} piridina,

3- Q^b-6-Q^s-2-R^{16}-5-R^{18}-4-R^{19} piridina,

3- Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2- R^{19} tiofeno, 2- Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} tiofeno,

R^{16} y R^{19} son seleccionados independientemente desde el grupo conformado por hidrido, amidino, amino, aminometil, metoxi, metilamino, hidroxi, hidroximetil, fluoro, cloro y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la condición de que no más de un de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y que Q^b sea Q^{be},

R^{17} y R^{18} son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrido, fluoro, floro, hidroxi, hidroximetil, amino, carboxi, y ciano,

Q^b es escogido del grupo formado por Q^{be} en donde Q^{be} es hidrido y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$,

R^{23}, R^{24} y R^{25} son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrido y metil,

Q^8 es CH_2

8 Un compuesto como el citado en la Reivindicación 7 o una sal aceptable farmacéuticamente de éste en donde dicho componente es seleccionado del grupo constituido por

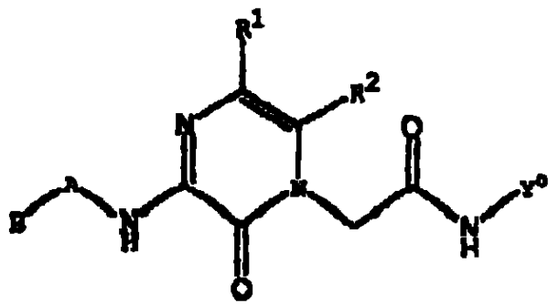
6-[3-aminofenil]-5-cloro-N-[[4-iminometilfenil]metil]-3-[N,N-dimetilhidrazino]-2-oxo-1(2H)-pirazineacetamida,

6-[3-aminofenil]-5-cloro-3-[N-etil-N-metilhidracino]-N-[[4-iminometilfenil]metil]-2-oxo-1(2H)-pirazineacetamida,

6-[3-aminofenil]-5-cloro-3-[N,N-dietilhidracino]-N-[[4-iminometilfenil]metil]-2-oxo-1(2H)-pirazineacetamida,

6-[3-aminofenil]-3-[N-(acetidin-1-il)amino]-5-cloro-N-[[4-iminometilfenil]metil]-2-oxo-1(2h)-pirazineacetamida,

9 El compuesto de la descrito en la reivindicación 2 que tiene la fòrmu'a.



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

B se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo en donde un carbón adyacente al carbón en el punto de unión es un 32 opcionalmente sustituido por R^{32}, el otro carbón adyacente al carbón en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{36}, un carbón adyacente a R^{32} y dos átomos del carbón en el punto de unión son sustituidos opcionalmente por R^{33}, un carbono adyacente, a R^{36} y dos atomos de carbono en el punto de enlace se sustituyen opcionalmente por R^{35}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{33} como R^{35} es un 34 sustituido opcionalmente por R^{34},

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, y R^{36}, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alquilamino inferior, alquiltio, amidosulfonilo, monoalquilo, amidosulfonilo, dialquilo amidosulfonilo, alquilo y halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, ciano y Q^b,

A se selecciona del grupo que consiste en un solo enlace covalente y (CH(R15))pa-(W7)rr en donde rr es un entero seleccionado entre 0 y 1, pa es un entero seleccionado entre 0 y 3, y W7 es seleccionado entre el grupo consistente en (R7)NC(O) y N(R7), R7 se selecciona del grupo consistente en hidrido, hidroxi y alquilo, R15 se selecciona del grupo consistente en hidrido, halo, alquilo y haloalquilo,

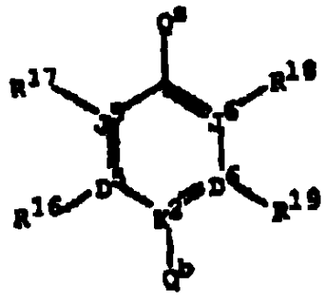
R1 se selecciona del grupo consistente en hidrido, alquilo, ciano, haloalquilo y halo,

R2 es Z0-Q ,

Z^o se selecciona del grupo consistente en un solo enlace covalente y CH2,

Q se selecciona del grupo consistente en arilo y heteroarilo en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituido

Por R^9, el otro carbono adyacente al carbono del punto de enlace es opcionalmente sustituido por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto de enlace se sustituyen opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos atomos del carbono en el punto de enlace son opcionalmente substituidos por R^{12}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{10} como R^{12} es opcionalmente sustituido por R^{11}, R^9, R^{11}, y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrido, hidroxi, amino, amidino, guanidino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfonamido, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilo amidosulfonilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboxi, carboxamido y ciano, R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, hidroxi, amino, alicoxiamino, alquilamino inferior, alquilsulfonamido, amidosulfonilo, monoalquilo, amidosulfonilo, dialquilo, amidosulfonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboalcoxi carboxi, carboxialquilo, amidocarbonilo, halo, haloalquilo y ciano, Y^0 es la formula (IV)



(IV)

En donde D^5, D^6, J^5 y J^6 se seleccionan independientemente del grupo consistente en C, N, O, S y un enlace covalente con la condición de que no más de uno sea un enlace covalente, K2 es C, no más de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6, es O, no mas de uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 sea S, uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos entre D^5, D^6, J^5 y J^6 son O y S, y no más de cuatro de D^5, D^6, J^5 y J^6 son N,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrido, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcanoil, haloalcanoil, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la condicion de que no más de uno de R^{16} y R^{19} sean Q^b al mismo tiempo y que Q^b sea Q^{bc},

Q^b se selecciona del grupo que consiste en $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc} en donde Q^{bc} es híbrido, y $C(N^{25})N^{23}R^{24}$, con la condición de que no más de uno de R^{20} y R^{21} sea hidroxi al mismo tiempo y que no mas de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxi al mismo tiempo,

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrido, alquilo e hidroxi, Q^a se selecciona del grupo consistente en un solo enlace covalente, CH2, y CH2CH2

10 El compuesto que se describió en la Reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde,

B se selecciona del grupo consistente en fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-Piridilo, 2-Pirazinilo, 2-Pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo y 1,3,5-triazin-2-i l, en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituido por R^{32}, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituido por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} y dos átomos del carbono en el punto de enlace son opcionalmente sustituidos por R^{33}, un carbono adyacente a R^{36} y dos atomos del carbono en el punto de enlace son opcionalmente sustituidos por R^{35}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{33} como R^{35} es sustituido opcionalmente por R^{34},

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} se seleccionan are independientemente del grupo que consiste en hidrido, amidino, guanidino, carboxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluoroimetilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, N,N-dimetilamidocarbonilo, ciano y Q^b,

A se selecciona del grupo consistente en un solo enlace covalente, NH, $N(CH_3)$, N(OH), CH_2, CH_3CH, CF_3CH, NHC(O), $N(CH_3)C(O)$, C(O)NH, $C(O)N(CH_3)$, CH_2CH_2,

$CH_2CH_2CH_2$, CH_3CHCH_2, y CF_3CHCH_2, R^1 es seleccionado del grupo consistente en hidrido, metil, etil, propil, trifluorometil, pentafluoroctil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2 3,3,3-pentafluoropropil, fluor, cloro y bromo, R^2 es Z^o-Q, Z^o se selecciona del grupo consistente en un solo enlace covalente y CH_2, Q se selecciona del grupo consistente en fenil, 2-ctienil, 3-tienil, 2-furil, 3 furil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 2 tiazolil, 3-isoxazolil, 5-isoxazolil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2 pirazinil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 3-piridazinil, 4-piridazinil y 1,3,5-triazin-2- y l, en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es sustituido opcionalmente por R9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituido por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto de enlace son sustituidos opcionalmente por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de enlace son sustituidos opcionalmente por R^{12}, y cualquier carbono adyacente tanto a R^{10} como R^{12} se sustituyen opcionalmente por R^{11}, R^9, R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrido, amidino, guanidino, carboxi, metil, etil, propil, isopropil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-Pentafluoropropil trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroctoxi, flúor, cloro, bromo, metanosulfonamido, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil, y ciano, R^{10} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrido, amidino, guanidino, carboxi, carboximetil, metil, etil, propil, isopropil, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metanesulfonamido, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil, flúor, cloro, bromo y ciano,

Y^o se selecciona del grupo consistente en

1-Q^b -4Q^a -2- R^{16} -3- R^{17} -5- R^{18} -6- R^{19} benceno,

2-Q^b -5- Q^a-6- R^{17} -4- R^{18} –2-R^{19} piridina

3-Q^b-6-Q^a-2-R^{16}-5-R^{18}-4- piridina, 2-Q^b-4-Q^a-3-R^{16}-6-R^{18} pirazina, 3-Q^b-6-Q^a-2-R^{16}-5-R^{18}-4-R^{19} piridina,

2-Q^b-5-Q^a-6-R^{17}-4-R^{18} pirimidina, 5-Q^b-2-Q^a-3-R^{16}-6-R^{19} pirimidina,

3-Q^b-5-Q^a-4-R^{16}-2-R^{19} tiofena, 2-Q^b-5-Q^a-3-R^{16}-4-R^{17} tiofena,

3-Q^b – 5-Q^a-4R^{16}-2-R^{19} furan, 2-Q^b-5-Q^a-3-R^{16}-4-R^{17} furan,

3-Q^b-5-Q^a-4-R^{16}-2-R^{19} pirrola, 2-Q^b-5-Q^a-3-R^{16}-4-R^{17} pirrola,

4-Q^b-2-Q^a-5-R^{19} imidazola, 2-Q^b-4-Q^5-5-R^{17}, imidazola,

3-Q^b-5Q^a-4R^{16} isoxazola, 5-Q^b-3-Q^a-4-R^{16} isoxazola,

2-Q^b-5Q-4-R^{16} pirazola, 4-Q^b-2-Q^a-5-R^{19} tiazola, y

2-Q^b-5-Q^a-4-R^{17} tiazola,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionadas independientemente del grupo que consiste en hidrido, metilo, etilo, isopropilo, propilo, caroboxi, amidino, guanidino, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, hidroxi, amino, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifloromctilotio, metilosulfinilo, etilosulfinilo, metilosulfunilo, etilosulfinilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, trifluoromctoxi, 1,1,2,3-tetrafluoroetoxi, fluoro, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metiloamidosulfonilo, N,N-dimetiloamidosulfonilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la condicion de que no mas de un R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y que Q^b sea Q^{be},

Q^b se selecciona del grupo consistente en Q^{be} en donde Q^{be} es un hidrido y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, con la condición de que no mas de 1 de R^{23} y R^{24} sea hidroxi al mismo tiempo, R^{23}, R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrido, metilo, etilo e hidroxi,

Q^a se selecciona del grupo consistente en un enlace covalente sencillo, CH_2 y CH_2CH_2

11 El compuesto que se narra en la reivindicación 10 ó una sal de éste aceptable farmacéuticamente, en donde

B sea seleccionada del grupo que consiste en 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 3-amidinofenilo, 4-amidinofenilo, 3-carboxifenilo, 3-carboxi-5-hidroxifenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxiaminofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, fenilo, 3-trifluorometilofenilo, 2-himidazoil, 2-piridilo, 3-piridilo, 5-cloro-3-trifluorometilo-2-piridilo, 4-piridilo, 2-tienilo, 3 tienilo y 3-trifluorometilo-2-piridilo,

A se selecciona del grupo que consiste en CH_2, CH_3CH, CF_3CH, NHC(O), CH_2CH_2 y $CH_2CH_2CH_2$,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrido, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluroetilo, flúor, cloro y bromo,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 se selecciona del grupo consistente en un enlace sencillo covalente y CH_2,

Q se selecciona del grupo que consiste en 5-amino-3-amidocarbonilofenilo, 5-amino-2-fluorofenilo, 3-amino-5-hidroximetilofenilo, 5-amino-3-metoxicarbonilofenilo, 3-amidinofenilo, 3-amino-2-metilofenilo, 5-amino-2-metilotiofenilo, 3-aminofenilo, bencilo, 3-carboxifenilo, 3-carboxi-5-aminofenilo, 3-carboxi-5-hidroxifenilo, 3-carboximetilo-5-aminofenilo, 3-carboximetilo-5-hidroxifenilo, 3-carboximetilofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3-cianofenilo, 3-dimetiloaminofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxiaminofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 2-metilaminofenilo, 3-metilaminofenilo, 2-metilofenilo, 3-metilofenilo, 4-metilofenilo, fenilo, 3-trifluoroacetamidofenilo, 3-trifluorometilofenilo, 2-trifluorometilofenilo, 5-amino-2-tienilo, 5-amino-3-tienilo, 3-bromo-2-tienilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tienilo y 3-tienilo,

Y^0 se selecciona del grupo que consiste en

1- Q^b–4- Q^a 2-R^{16} –3-R^{17}-5-R^{18}-6-R^{19} benceno,

2- Q^b–5- Q^a 6-R^{17}-4-R^{18}-2-R^{19} piridina,

3- Q^b–6- Q^a 2-R^{16} –5-R^{18}-4-R^{19} piridina,

3- Q^b–5- Q^a 4-R^{16} –2- R^{19} tiofena, y 2- Q^b–5-Q^a 3-R^{16} –4-R^{17} tiofena,

R^{16} y R^{19} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrido, amidino, amino, aminometilo, metoxi, metilamino, hidroxi, hidroximetilo, flúor, cloro y ciano,

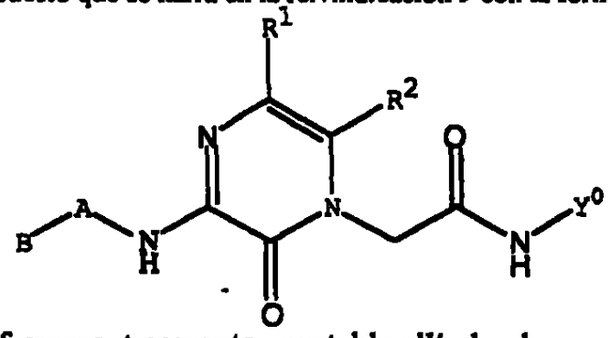
R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la condicion de que no mas de un R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y que Q^b sea Q^{bc},

R^{17} y R^{18} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrido, fluor, cloro, hidroxi, hidroximetilo, amino, carboxi y ciano,

Q^b se selecciona del grupo que consiste en Q^{bc} en donde Q^{bc} es un hidrido y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$,

R^{23}, R^{24} y R^{25} son independientemente seleccionados del grupo consistente en hidrido y metilo, Q^a es CH_2

12 El compuesto que se narra en la reivindicación 9 con la fórmula



o una sal farmaceuticamente aceptable allí, donde

B se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterarilo en donde un carbono adyacente al carbono al punto de unión se sustituye opcionalmente por R^{32}, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de union es opcionalmente sustituido por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} y dos átomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{33}, un carbono adyacente a R^{36} y dos atomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{34} y cualquier carbono adyacente a R^{33} y R^{35} es opcionalmente sustituido por R^{34},

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hídrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alcoxi, hidroxi, amino, alcoxiamino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilsulfonilo, monoalquilo, amidosulfonilo, dialquilo, aminosulfonilo, alquilo, halo, aloalquilo, alalcoxi, hidroxialquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxamido, ciano y Q^b,

A se selecciona del grupo que consiste de un enlace covalente sencillo y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$ en donde rr es un numero entero seleccionado de 0 a 1, pa es un numero entero seleccionado de 0 hasta 3, y W^7 es $N(R^7)$,

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrido y alquilo,

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en hidrido, halo, alquilo y haloalquilo,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrido, ciano, haloalquilo, y halo,

R^2 es Z^0-Q,

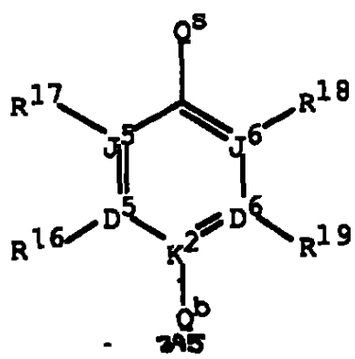
Z^0 es un enlace sencillo covalente,

Q se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de union es opcionalmente sustituido por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos atomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{12} y cualquier carbono adyacente a R^{10} y R^{12} es opcionalmente sustituido por R^{11},

R^9, R^{11} y R^{13} son independientemente seleccionados del grupo consistente en hidrido, hidroxi, amino, amidino, guanidino, alquilamino inferior, alquiltio, alcoxi, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilamidosulfonilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, carboxi, carboxamido y ciano,

R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, alcoxiamino, aminoalquilo, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquilosulfonamido, amidosulfonilo, monoalquilo, amidosulfonilo, dialquiloamidosulfonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, halo, haloalquilo, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, carboxialquilo y ciano,

Y^0 es la fórmula (IV)



(IV)

En donde D^5, D^6, J^5 y J^6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en C, N, O, S y un enlace covalente con la condición de que no más que uno sea un enlace covalente, K^2 es C, no más de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 es 0, no más de un D^5, D^6, J^5 y J^6 sea S uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 deben ser un enlace covalente cuando dos de los D^5, D^6, J^5 y J^6 sean O y S y no más de cuatro de D^5, D^6, J^5 y J^6 sean N,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrido, amidino, guanidino, carboxi, haloalquiltio, alcoxi, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquiltio, alquilosulfonilo, alquilosulfonilo, alcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la condición de que no mas de uno de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y que Q^b sea Q^{bc},

Q^b se selecciona del grupo consistente de $NR^{20}R^{21}$, Q^b en donde Q^b es hidrido, y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$,

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrido y alquilo,

Q^a es CH_2

13 El Compuesto que se narra en la reivindicación 12 o una sal de éstos aceptable farmacéuticamente, en donde.

B se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-tiazolilo, 3-isoxazolilo, y 5-isoxazolilo, en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{32}, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} y 2 atomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{33}, un carbono adyacente R^{36} y dos átomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{35} y cualquier carbono adyacente a R^{33} y R^{35} es opcionalmente sustituido por R^{34},

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrido, amidino, guanidino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, amino, N-metilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluor, cloro, bromo, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, hidroximetilo, amidocarbonilo, carboxi, ciano y Q^b,

A se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente sencillo, NH, $N(CH_3)$, CH_2, CH_3CH, y CH_2CH_2,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en un hidrido, trifluorometilo, pentafluoroetilo, flúor y cloro,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2-tienilo, 2-furilo, 2-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 2-piridilo y 3-piridilo, en donde un carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos de carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos de carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{12} y cualquier carbono adyacente a R^{10} y R^{12} es opcionalmente sustituido por R^{11},

R^9, R^{11} y R^{13} son independientemente seleccionados del grupo que consiste hidrido, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, amino, N-metilamino, N, N-dimetilamino, etiltio, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, flúor, cloro, bromo, aminosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, carboxi y ciano,

R10 y R12 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hídrido, amidino, amidocarbonilo, N-metilamidocarbonilo, guanidino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, carboxi, carboximetilo, amino, acetamido, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluoroacetamido, aminometilo, N-metilamino, dimetilamino, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, N,N-dimetilamidosulfonilo, metoxicarbonilo, flúor, cloro, bromo y ciano,

Y^0 se selecciona del grupo que consiste en

1-Q^b-4-Q^s-2-R^{16}-3-R^{17}-5-R^{18}-6 R^{19} benceno

2-Q^b-5-Q^s-6-R^{17}-4-R^{18}-2-R^{19} piridina, 2-Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} tiofeno

3-Q^b-6-Q^s-2-R^{16}-5-R^{18}-4-R^{19} piridina, 3-Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} tiofeno

3-Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} furan, 2-Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} furan

3-Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} pirrole, 2-Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} pirrole

4-Q^b-2-Q^s-5-R^{19} tiazole y 2-Q^b-5-Q^s-4-R^{17} tiazole

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrido, metilo, etilo, amidino, guanidino, metoxi, hidroxi, amino, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, N-metilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, trifluorometiltio, metilosulfinilo, metilosulfonilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluroetilo, trifluorometoxi, fluor, cloro, amidosulfonilo, N-metilamidosulfonilo, hidroximetilo, carboxi y ciano

Q^b es seleccionado del grupo que consiste en $NR^{20}R^{21}$ y

$C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, con la condicion que dicho grupo Q^b este enlazado directamente a un atomo de carbono,

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24} y R^{25} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en un hidrido, metilo y etilo,

Q^s es CH_2

14 El compuesto que se narra en la reivindicación 13 o una sal de éstos farmacéuticamente aceptable, en donde

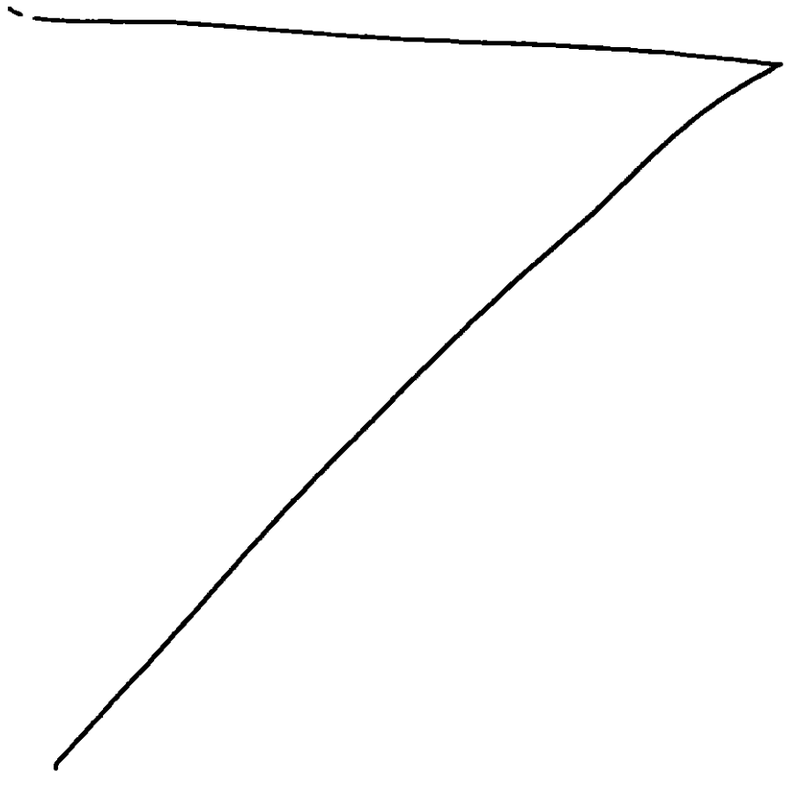
B es seleccionada del grupo que consiste en 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 3-amidinofenilo, 4-amidinofenilo, 3-carboxifenilo, 3-carboxi-5-hidroxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxiaminofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metilofenilo, 4-metilofenilo, fenilo, 3-trifluorometilofenilo, 2-imidazoil, 2-piridilo, 3-piridilo, 5-cloro, 3-trifluorometilo, 2-piridilo, 4-piridilo, 2-tienilo, 3-tienilo y 3 trifluorometilo-2-piridilo,

A se selecciona del grupo que consiste en CH_2, CH_3CH, CF_3CH, NHC(O), CH_2CH_2 y $CH_2CH_2CH_2$,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en un hidrido, trifluorometilo, pentafluoroetilo, flúor y cloro,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en 5-amino-3-amidocarbonilofenilo, 5-amino-2-fenilo, 3-amino-5-hidorximetilofenilo, 5-amino-3-metoxicarbonilofenilo, 3-amidinofenilo, 3-amino-2-metilofenilo, 5-amino-2-metiltiofenilo, 3-aminofenilo, bencilo, 3-carboxifenilo, 3-carboxi-5-aminofenilo, 3-carboxi-5-hidroxifenilo, 3-carboximetilo-5-aminofenilo, 3-carboximetilo-5-hidroxifenilo, 3-carboximetilofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metanesulfonilaminofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxiaminofenilo, 3-metoxicarbonilofenilo, 2-metilaminofenilo, 3-metilaminofenilo, 2-metilofenilo, 3-metilofenilo, 4-metilofenilo, fenilo, 3-trifluoroacetamidofenilo, 3-trifluorometilofenilo, 2-trifluorometilofenilo, 5-amino-2-tienilo, 5-amino-3-tienilo, 3-bromo-2-tienilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tienilo y 3-tienilo,

Y^0 se selecciona del grupo que consiste en



1 - Q^b-4Qs-2-R^{16} -3-R^{17} -5-R^{18} -6-R^{19} bencina,

2-Q^b -5Q^s -6-R^{17} -4-R^{18} -2-R^{19} piridina,

3-Q^b -6-Q^s -2-R^{16} -5-R^{18} -4-R^{19} piridina,

3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} -2-R^{19} tiafene, y 2-Q^b -5-Q^s -3-R^{16} -4-R^{17} tiofene,

R^{16} y R^{19} son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hídrido, amidino, amino,aminometil,metoxe, metilamine, hidroxe,hidrosimetil, fluoruro, cloro y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la provisión de que no más de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{be},

R^{17} y R^{18} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrido, fluoruro, cloro, hidroxe, hidroximetil, amino, carbono y ciano,

Q^b es seleccionado del grupo que consiste de Q^{be} donde Qbe es hidrido y $C(NR^{25})\ NR^{23}\ R^{24}$,

R^{23}, R^{24} y R^{25} so independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrido y metil,

Q^s es CH_2

15 El compuesto como el citado en la Reivindicación 14 o una sal farmaceuticamente aceptable allí, donde,

B es seleccionada del grupo que consiste de 3 - aminofenil, 3-amidinofenil, 4-amidinofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 3,4-diclorofenil, 2-fluorofenil, 4-metilfenil, fenil, 2-imidazoil, 3-piridil, 4-piridil, y 3-trifluorometil-2-piridil,

A es seleccionado del grupo que consiste de CH_2, NHC(O)

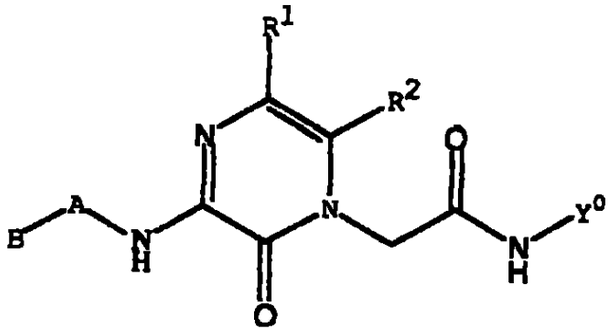
CH_2CH_2 y $CH_2CH_2CH_2$,

R^1 es seleccionado del grupo que consiste de hidrido y cloro,

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de 3-aminofenil, bencine, 3-clorofenil, 3-dimetilaminofenil, 3-hidroxifenil, 3-metanosulfonilaminofenil, 3-metilaminofenil, 2-meilfenil, 3-metilfenil, fenil, 3-trifluoroacetamidofenil, 3-bromo-2-tienil, 2-tienil, y 3-tienil,

Y^0 es seleccionado del grupo que consiste de 5-amidino - 2-tienilmetil, 4-amidinobencil,2-floruro-4-amidinobencil, y 3-fluoruro-4-amdinobencil

16 Un compuesto como citado en la Reinvidicación 9 donde dicho compuesto es seleccionado del grupo que tiene Fórmula



o una sal farmaceuticamente aceptable allí, donde

R^2 es 3-aminofenil, B es 3-clorofenil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-aminodinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es fenil, A es CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es fenil, B es 3-clorofenil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-

amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-imidazolil, A es $CH_2CH_2CH_2$,

Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-dimetilaminofenil, B es fenil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 2-metilfenil, B es fenil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es fenil, B es 3-aminofenil, A es C(O) NH, Y^0 es 4-amidnobencil, y R^1 es hidrido,

R^2 es fenil, B es 3-amidnofenil, A es CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-(N-metilamino)fenil, B es fenil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-tienil, B es fenil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-metilsulfonamidofenil, B es fenil, A es CH_2CH_2,Y^0 es 4-anidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es fenil, B es 4-amidinofenil, A es CH_2, Y^0 es 4-amidnobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-metilaminofenil, B es fenil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es hidrido,

R^2 es fenil, B es fenil, A es CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es fenil, B es 4-piridil, A es CH_2CH_2,Y^0 es 4

-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

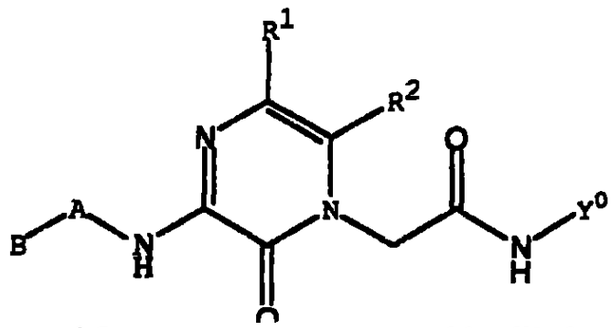
R^2 es fenil, B es 3-piridil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-clorofenil, B es 4-piridil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4 amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-metilfenil, B es 4-fenil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es hidrido,

R^2 es 3-tienil, B es 3-clorofenil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

17 El compuesto como citado en la Reinvidicación 2 con la Fórmula



o una sal farmaceuticamente aceptable allí, donde

B es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, C2-C8 alkil, C3-C8 alkenil, C3-C8 alkinil, y C2-C8 haloalkil, donde cada miembro del grupo B está opcionalmente sustituído en cualquier carbono hasta incluir 6 átomos desde el punto de adhesión de B a A con uno o mas del grupo que consiste de R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36},

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alkoxe, Hidroxe, amino, alkoxiamino, bajo

alkilamino, akiltio, amidosulfonil, monoalkil, amidosulfonil, diakil amidosulfonil, alkil, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidrosialkil, carboalkoxe, carboxe, carboxamido, ciano y Q^b,

A es seleccionado del grupo que consiste de un enlace covalente y $(CH(R^{15}))_{pa}-(W^7)_{rr}$ donde rr es un integrante seleccionado de 0 através de 1, pa es integrante seleccionado de 0 através de 3, y W^7 es seleccionado del grupo que consiste de $(R^7)NC(O)$ y $N(R^7)$,

R^7 es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, hidroxe y alkil,

R^{15} es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, halo, alkil y haloalkil,

R^1 es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, alkil, ciano, haloalkil y halo,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado del grupo que consiste de un unico enlace covalente y CH_2,

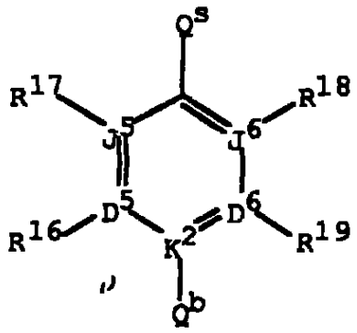
Q es seleccionado del grupo que consiste de aril y heteroaril donde un carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es sustituído opcionalmente por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es sustituído opcionalmente por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto de enlace que es opcionalmente sustituído por R^{10}, un carbono

adyacente de R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de enlace que es opcionalmente sustituído por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a ambos R10 y R12 que es opcionalmente sustituído por R^{11},

R^9, R^{11} y R^{13} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, hidroxe, amino, amidino, guanidino, bajo alkilamino, alkiltio, alkilsulfonamido, alkildulfinil, alkilsulfonil, amidosulfonil, monoalkil, amidosulfonil, alkil, alkoxe, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidrocialkil, carboxe, carboxamido, y ciano,

R^{10} y R^{12} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alkil, alkoxe, hidroxe, amino, alkoxiamino, bajo alkilamino, alkilsulfonamida, amidosulfonil, monoalkil amidosulfonil, dialkil amidosulfonil, hidroxialkil, aminoalkil, carboalkoxe, carboxe, carboxialkil, amidocarbonil, halo, haloalkil, y ciano,

Y^0 es fórmula (IV)



(IV)

donde D^5, D^6, J^5 y J^6 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de C,N, O,S y un enlace covalente con la provisión de

que no más de uno es un enlace covalente, K^2 es C, no más que uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 es 0, no más que uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 es S, uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 debe ser un enlace

covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5 y J^6 son 0 y S, y no más que cuatro de D^5,D^6, J^5 y J^6 son N,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, amidino, guanidino, carboxe, haloalkiltio, alkoxe, hidroxe, amino, bajo alkilamino, alkiltio, alkilsulfinil, alkilsulfonil, alkanoil,

haloalkanoil, alkil, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidroxialkil, aminoalkil y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la provisión que no más que uno de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y que Q^b sea Q^{he},

Q^b es seleccionado del grupo que consiste de NR^{20} R^{21},

Q^{he} donde Q^{he} es hídrido, $C(NR^{25})NR^{23}$ R^{24}, y $N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$, con la provisión que no más que uno de R20 y R21 sea hidroxe al mismo tiempo y que no más que uno de R23 y R24 sea hidroxe al mismo tiempo,

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25} y R^{26} sn seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, alkil e hidroxe,

Q^s es seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace covalente, CH_2 y CH_2CH_2

18 El compuesto como citado en la Reivindicación 17 o una sal

farmaceuticamente aceptable, donde

B es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, etil, 2-propinil, 2-propenil, propil, isopropil, butil, 2-butenil, 3-butenil, 2-butinil, sebutil, tert-butil, isobutil, 2-metipropenil, 1-pentil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 2-pentinil, 3-pentinil, 2-pentil, 1-metil,- 2-butenil, 1-metil -3-butenil, 1-metil-2-butinil, 3-pentil, 1-etil-2-propenil,2-metilbutil,2-metil-2-butenil,2-metil-3-butinil, 3-metilbutil,3-metil-2-butenil, 3-metil-3-butenil, 1-hexil,2-hexenil,3-hexenil,-4 hexenil, 5-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 2-hexil, 1-methil-2-pentenil, 1-metil-3- pentenil, 1-metil-4-pentenil, 1-metil-2- pentinil, 1-metil-3-pentinil, 3-hexil, 1-etil-2-butenil, 1-etil-3-3butenil, 1-propil-2-propenil, 1-etil-2-butinil, 1-heptil,2-heptenil, 3-heptenil, 4-heptenil, 5-heptenil, 6-heptenil, 2-heptenil, 3-heptenil, 4-heptenil, 5-heptenil, 2-heptil, 1-metil-2-hexenil, 1-metil-3-hexenil, 1-metil-4-hexenil, 1-metil-5-hexenil, 1-metil-2-hexinil, 1-metil-3-hexinil, 1-metil-4-hexinil, 3-heptil, 1-etil-2-pentenil, 1-etil-3-3pentenil, 1-etil-4-pentenil, 1-butil-2-propenil, 1-etil-2-pentinil, 1-etil-3-pentinil, 2,2,2,-trifl0uoretil, 2,2-difluoropropil, 4-trifluorometil -5,5,5-trifluoropentil, 4-trifluorometilpentil, 5,5,6,6,6-pentafluorohexil, y 3,3,3-trifluoropropil, donde cada miembro del gurpo B es opcionalmente sustituído en cualquier carbono hasta incluir 5 átomos desde el punto de enlace de B a A con uno o mas del grupo que consiste de

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36},

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hídrido, amidino, guanidino, carboxe, metoxe, etoxe, isopropoxe, propoxe, hidroxe, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio,trifluorometil, pentafluoroetil,2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, trifluorometoxe, 1,1,2,2,-tetrafluroetoxe, fluoruro, cloruro, bromo, amdosulfonil, N-metilamidosulfonil,N,N-dimetilamidosulfonil, hidroxemetil, 1-hidroxetil, 2-hidroxetil, 2,2,2-trifluoruro-1-hidroxetil,

metoxicarbonil, etoxicarbonil,amidocarbonil, N-metilamidocarbonil,N,N-dimetilamidocarbonil, ciano y Q^b,

A es seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace covalente , BH, $N(CH_3)$, N(OH), CH_2, CH_3,CH, CF_3CH, NHC(O), $N(CH_3)$ C (O), C(O)NH, $C(O)N(CH_3)$,

CH_2CH_2,$CH_2CH_2CH_2$, $CH_3CH_2CH_2$, y CF_3 $CHCH_2$,

R^1 es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, metil etil, propil, trifluorometil, pentafluoroentil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, fluoruro, cloruro y bromo,

R^2 es Z^0 -Q,

Z^0 es seleccionado del grupo que consiste del único enlace covalente y CH_2,

Q es seleccionado del grupo que consiste de fenil, 2-tienil, 3-

tienil, 2-furil, 3-furil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 2-tiazolil, 3-isoxazolil, 5-isoxazolil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-pirazinil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 3-piridazinil, 4-piridazinil, y 1,3,5 triazin-2-il, donde un carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituido por R9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituido por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituido por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de enlace que es opcionalmente sustituido por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a ambos R^{10} y R^{12} que es opcionalmente sustituido por R^{11},

R^9, R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente des grupo que consiste de hídrido,amidino, guanidino, carboxe, metil, etil, propil, isopropil, metoxe, etoxe, isopropoxe, propoxe, hidroxe, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluoropropil,pentafluorometoxe, 1,1,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, trifluorometoxe, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxe, fluoruro, cloruro, bromo, metanesulfonamido, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroxietil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoruro-1-hidroxietil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil, y ciano,

R^{10} y R^{12} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido,amidino, guanidino, carobxe, caboximetil, metil, etil, propil, isopropil, metoxe, etoxe, isopropoxe, propoxe, hidroxe, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, aminometil, 1-aminoetil,2-aminoetil, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metanesulfonamido, amidosulfonil, N-metilamidosulfoil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxiemtil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoruro-1-hidroxietil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil, fluoruro, cloruro, bromo y ciano,

Y^0 es seleccionado del grupo que consiste de 1-Q^b-4-Q^s-2R^{16} -3-R^{17} - 5-R^{18} - 6-R^{19} bencina, 2-Q^b -5-Q^s-6-R^{17} -4-R^{18} -2-R^{19} piridina, 3-Q^b -6-Q^s -2-R^{16} -5-R^{18} -4-R^{19} piridina, 2-Q^b -4-Q^s -3-R^{16} -6-R^{18} pirazina, 3-Q^b -6-Q^s - 2-R^{18} -5-R^{18} -4-R^{19} piridazina, 2-Q^b -5-Q^s- 6-R^{17} -4-R^{18} pirimidina, 5-Q^b -2-Q^s -3-R^{16} -6-R^{19} pirimidina, 3-Q^b -5-Qs -4-R^{16} 2-R^{19} tiofene, 2-Q^b -5-Q^s -3R^{16} -4-R^{17} tiofene, 3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} -2-R^{19}, furan, 2-Q^b -5-Q^s -3-R^{16} -4-R^{17} furan, 3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} -2-R^{19} pirrole, 2-Q^b -5-Q^s -3-R^{16} -4-R^{17} pirrole, 4Q^b -2-Q^s -5-R^{19} imidazole, 2-Q^b -4-Q^s -5-R^{17} imidazole, 3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} isoxazole, 5-Q^b -3-Q^s -4-R^{16} isoxazole, 2-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} pirazole, 4-Q^b -2-Q^s -5-R^{19} tiazole y

415

2-Q^b-5-Q^s-4-R^{17} tiazole,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, metil, etil, isopropil, propil, carboxe, amidino, guanidino, metoxe, etoxe, isopropoxe, propoxe, hidroxe, amino, aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, N-metilamino, dimetilamino,

N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometiltio, metilsulfinil, etilsufinil, metilsulfonil, etilsulfonil, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluropropil, trifluorometoxe, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxe, fluoruro, cloruro, bromo, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoruro-1-hidroxietil, y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la provisión que no más de uno de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y que Q^b sea Q^{bc},

Q^b es seleccionado del grupo que consiste de $NR^{20}R^{21}$,

Q^{bc}, donde Q^{bc} es hídrido, $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, y $N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24}$, con la provisión de que no más de uno de R^{20} y R^{21} sea hidroxe al mismo tiempo y que no más de uno de R^{23} y R^{24} sea hidroxe al mismo tiempo,

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25} y R^{26} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, metil, etil, propil, butil, isopropil, e hidroxe,

Q^s es seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace covalente, CH_2, y CH_2CH_2

19 El compuesto así citado en la Reinvidicación 18 o una sal farmaceuticamenta aceptada aquí, donde,

B es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, etil, 2-propenil, 2-propinil, propil, isopropil, butil, 2-butil, (R)-2-butil, (S)-2-butil, tertbutil, isobutil, 1-pentil, 3-pentil, 2-metilbutil, 2,2,2-trifluoroetil, 6-amidocarbonilhexil, 4-metil-2-pentil,3-hidroxipropil,3-metoxe-2-propil,2-metoxietil, 2-metil-2-butil,30metil-2-butil,2-dimetilaminopropil, 2-cianoetil,

6-hidroxihexil,2-hidroxietil, 2-amidonoetil, 2-guanidinoetil, 3-guanidinopropil 4-guanidinobutil, 3-hidroxipropil, 4-hidroxibutil, 6-cianohexil, 2-dimetilaminoetil, 3-metilbutil, 2-metilbutil, (S)-2-metilbutil, 3-aminopropil, 2-hexil, y 4-aminobutil,

A es seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace covalente , CH_2, NHC(O), CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, y CH_3CHCH_2,

R^1 es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, metil, etil, propil, trifluorometil, pentafluroetil, 2,2,-trifluoroetil, fluoruro, cloruro y bromo,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace covalente y CH_2,

Q es seleccionado del grupo que consiste de 5-amino-3-amidocarbonilfenil, 5-amino-2-flurofenil, 3-amino-5-hidroximetilfenil, 5-amino-3- metoxicabonilfenil, 3-amidinofenil, 3-amino-2-metilfenil,5-amino-2-metiltiofenil, 3-aminofenil, benzil, 3-

carboxıfenıl,3-carboxe-5-amınofenıl,30carboxe-

-5-hıdroxıfenıl, 3- carboxemetılfenıl,3-clorofenıl,2-clorofenıl, 2,6-

dıclorofenıl,3-cıanofenıl, 3-dımetılamınofenıl,2-lfuorofenıl, 3-

fluorofenıl, 2,5-dıfluorofenıl, 2-hıdroxıfenıl,3-metoxıfenıl, 3-

metoxıamınofenıl,3-metoxıcarbonılfenıl, 2-metılamınofenıl, 3-

metılamınofenıl, 2-metılfenıl,30metılfenıl, 4-metılfenıl, fenıl, 3-

trıfluoroacetamıdofenıl, 3-trıfluorometılfenıl, 2-trıfluorometılfenıl, 5-

amıno -2-tıenıl, 5-amıno-3-tıenıl, 3-bromo-2-tıenıl, 3-pırıdıl, 4-pırıdıl,

2-tıenıl y 3tıenıl,

Y^0 es seleccıonado del grupo que consıste de

1-Q^b -4-Q^s -2-R^{16} -3-R^{17} -5-R^{18} -6-R^{19} bencına,

2-Q^b -5-Q^s -6-R^{17} -4-R^{18} -2-R^{19} pırıdına,

3-Q^b -6-Q^s -2-R^{16} -5-R^{18} -4-R^{19} pırıdına,

3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} -2-R^{19} tıofene, y 2-Q^b -5-Q^s -3-R^{16} -4-R^{17} tıofene,

R^{16} y R^{19} son seleccıonados ındependıentemente del grupo que consıste de hídrıdo, amıdıno, amıno, amonometıl,

metoxe, metılamıno, hıdroxe, hıdroxımetıl, fluoruro, cloruro y cıano,

R^{16} y R^{19} son opcıonalmente Q^b con la provısıón de que no más de uno de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mısmo tıempo y que Q^b sea Q^{be},

R^{17} y R^{18} son seleccıonados ındependıentemente del grupo que consıste de hídrıdo, fluoruro, cloruro, hıdroxe, hıdroxemetıl,

amıno, carboxe y cıano,

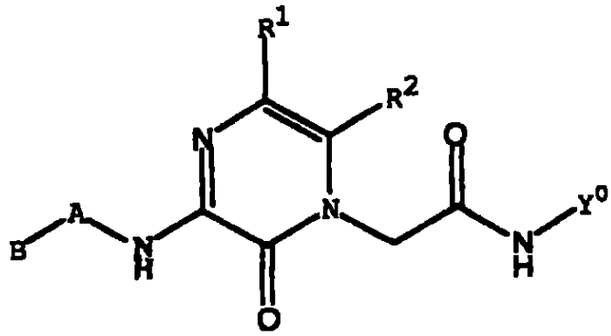
Q^b es seleccıonado del grupo que consıste de Q^{be} donde Q^{be} es hıdrıdo y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$,

R^{23}, R^{24} y R^{25} son seleccıonados ındependıentemente del grupo

que consiste de hídrido y metil,

Q^n es CH_2

20 El compuesto así como citado en la Reinvidicación 17 teniendo la Fórmula



o una sal farmaceuticamente aceptable aquí, donde

B es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, C2-C8 alkil, C3-C8 akenil, C3-C8 alkinil, y C2-C8 haloalkil, donde cada miembro del grupo B es sustituído opcionalmente en cualquier carbono hasta e incluyendo 6 átomos desde el punto de enlace de B a A con uno o más del grupo que consiste de R^{32},R^{33},R^{34},R^{35} y R^{36},

R^{32},R^{33},R^{34},R^{35} y R^{36} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alkoxe, hidroxe, amino, alkoxiamino, bajo alkilamino, alkiltio, amidosulfonil, monoalkil, amidosulfonil, dialkil, amidosulfonil, alkil, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidrocialkil, caroboalkoxe, carboxe, caboxamido,ciano y Q^b,

A es seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace covalente y $(CH(R^{15}))_{pa}$ -$(W^7)_{rr}$ donde rr es un integral seleccionado de 0 através de 1, pa es un integral seleccionado de 0 através de 3, y

W^7 es $N(R^7)$,

R^7 es seleccionado del grupo que consiste de hídrido y alkil,

R^{15} es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, halo, alkil, y haloalkil,

R^1 es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, ciano, haloalkil y halo,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es un único enlace covalente,

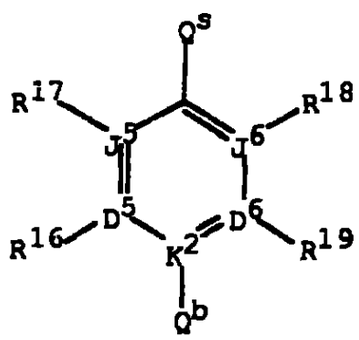
Q es seleccionado del grupo que consiste de aril y hereroaril donde un carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono al punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a ambos R^{10} y R^{12} es opcionalmente sustituído por R^{11},

R^9, R^{11} y R^{13} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, hidroxe, amino, amidino, guanidino, bajo alkilamino, alkiltio, alkoxe, alkilsulfonil, alkilsulfonil, amidosulfonil, monoalkilaminosulfonil, alkil, halo, haloalkil, halakkoxe, hidroxialkil,carboxe,carboxamido y ciano,

R^{10} y R^{12} son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hídrido, acetamido,haloacetamido, amidno, guanidino,

alkil, alkoxe, alkoxamino, aminoalkil, hidroxe, amino, bajo alkilamino, alkilsufanamido, amidisulfonil, monoalkil amidosulfonil, dialkil amidosulfonil, hidroxialkil, aminoalkil, halo, haloalkil, carboalkoxe, carboxe,carboxiamido, carboxialkil y ciano,

Y^0 es fórmula (IV)



(IV)

donde D^5, D^6, J^5 y J^6 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de C,N,O,S y un enlace covalente con la provisión de que no más de uno es un enlace covalente, K^2 es C, no más de uno de D^5,D^6,J^5 yJ^6 es O, no más de uno de D^5,D^6,J^5 y J^6 debe ser un enlace covalente cuando do de D^5, D^6,J^5 y J^6 son O y S, y no más de cuatro de D^5,D^6,J^5 y J^6 son N,

R^{16},R^{17},R^{18} y R^{19} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, amidino, guanidino, carboxe, haloalkitio, alkoxc, hidroxe, amino, bajo alkilamino, alkiltio, alkilsulfinil, alkilsulfonil, alkanoil, haloalkanoil, alkil, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidroxialkil, aminolakil y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la provision que no mas de un de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y que Q^b sea Q^{be},

Q^b es seleccionado del grupo que consiste de NR^{20} R^{21}, Qbe

donde Q^{be} es hídrido, $N(R^{26})C(NR^{25})n(R^{23})(R^{24})$, y $C(NR^{25})\ NR^{23}\ R^{24}$,

R^{20},R^{21},R^{23},R^{24},R^{25} y R^{26} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido y alkil,

Q^{s} es CH_2

21 El compuesto así citado en la Reivindicación 17 o una sal farmaceuticamente aceptable aquí, donde,

B es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, etil, 2-propenil, 2-propinil, propil, isopropil, butil, 2-butenil, 2-butinil, sec-butil, tert-util, isobutil, 2-metilpropenil, 1-pentil, 2-pentenil, 3-pentenil, 2-pentinil, 3-pentinil, 2-pentil, 3-pentil, 2-metilbutil, 2-metil-2-butenil, 3-metilbutil, 3-metil-2-butenil, 1-hexil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 2-hexil, 1-metil-2-pentenil, 1-metil-3-pentenil, 1-metil-2-pentinil, 1-metil-3-pentinil, 3-hexil, 1-etil-2-butenil, 1-heptil, 2-heptenil, 3-heptenil, 4-heptenil, 5-heptenil, 2-heptil, 1-metil-2-hexenil, 1-metil-3-hexenil, 1-metil-4-hexenil, 1-metil-2-hexenil, 1-metil-3-hexinil, 1-metil-4-hexinil, 3-heptil,1-eil-2-pentenil, 1-etil-3-pentenil,1-etil-2-pentinil, 1-etil-3-pentinil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2-difluoropropil, 4-trifluorometil, 5,5,5-trifluoropentil, 4-trifluorometilpentil, 5,5,6,6,6-pentafluorohexil, y 3,3,3-trifluoropropil, donde cada miembro del grupo B es opcionalmente sustituído en cualquier carbono hasta e incluyendo 5 átomos desde el punto de enlace de B a A con uno o más del grupo que consiste de R^{32}, R^{33}, R^{34},R^{35} y R^{36},

R^{32},R^{33},R^{34},R^{35} y R^{36} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, amidino, guanidino, metil, etil,

metoxe, etoxe, hidroxe, amino, N-metilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, fluoruro, cloruro, bromo amidosulfonil, N-metilamidisulfonil, hidroxemetil, amidocarbonil, carboxe, ciano y Q^b,

A es seleccionado del grupo que consiste de un solo enlace covalente , NH, $N(CH_3)$, CH_2, CH_3CH, y CH_2CH_2,

A es seleccionado opcionalmente del grupo que consiste de $CH_2N(CH_3)$, $CH_2N(CH_2CH_3)$ $CH_2CH_2N(CH_3)$ y $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)$ con la provisión que B es hídrido,

R^1 es seleccionado del grupo que consiste de hídrido, trifluorometil, pentafluoroetil, fluoruro y cloruro,

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de fenil, 2-tienil, 2-furil, 2-pirrolil, 2-imidazolil, 2-thiazolil, 3-isoxazolil, 2-piridil, y 3-piridil, donde un carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a ambos R^{10} y R^{12} es opcionalmente sustituído por R^{11},

R^9, R^{11} y R^{13} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hídrido, metil, etil, metoxe, etoxe, hidroxe, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, metiltio, trifluorometil, pentalfluroetil, 2,2,2-trifluoroetil, fluoruro, cloruro, bromo,

amidosulfunil, N-metilamidosulfonil, N,N- dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, carboxe y ciano,

R^{10} y R^{12} son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hídrido, amidino, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, guanidino, metil, etil, metoxe, etoxe, hidroxe, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxeietil, carboxe, carboxemetil, amino, acetamido, trifluorometil, pentafluoruetil, 2,2,2-trifluoroetil, trifluoroacetamido, aminometil, N-metilamino, dimetilamino, amisodulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N- dimetilamidosulfonil, metoxeicarbonil, fluoruro, cloruro, bromo y ciano,

Y^0 es seleccionado del grupo que consiste de 1-Q^b -4-Q^s-2-R^{16} -3-R^{17} -5-R^{18} -6-R^{19} bencina, 2-Q^b -5-Q^s -6-R^{17} -4-R^{18} -2-R^{19} piridina, 2-Q^s-3-R^{16} -4-R^{17} tiofene, 3-Q^b -6-Q^s -2-R^{16} -5-R^{18} -4-R piridina, 3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} -2- R^{17} tiofene, 3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} -2-R^{19} furan, 2-Q^b -5-Q^s -3-R^{16} -4-R^{17} furan, 3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} -2-R^{19} pirrole, 2-Q^b -5-Q^s -3-R^{16} -4-R^{17} pirrole, 4Q^b -2-Q^s -5-R^{19} tiazole, y 2-Q^b -5-Q^s -4-R^{17} tiazole,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados independietemente del grupo que consiste de hídrido, metil etil, amidino, guanidino, metoxe, hidroxe, amino, aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, N-metilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio Trifluorometiltio, metilsulfinil, metilsulfonil, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, trifluorometoxe, fluoruro, cloruro, amidosulfonil,

N- metilamidosulfonil, hidroximetil, carboxe y ciano

Q^b es seleccionado del grupo consistente de $NR^{20}R^{21}$, $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, y $N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$, con la provisión que dicho grupo Q^b está directamente ligado a un átomo de carbono,

R^{20},R^{21},R^{23},R^{24},R^{25} y R^{26} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, metil y etil,

Q^a es CH_2

22 Este compuesto como citado en la Reivindicación 21 o una sal farmaceuticamente aceptada, donde

B es seleccionado del grupo consistente de hídrido, etil 2-propenil, 2-propinil, propil, isopropil, butil, 2-butil, (R)-2-butil, (S) 2-butil, tertbutil, isobutil, 1-pentil, 3-pentil, 2-metilbutil, 2,2,2-trifluoroetil, 6-amidocarbonilhexil, 4-metil-2-pentil, -3hidroxipropil, 3-metoxe-2-propil, 2-metoxietil, 2-metil-2-butil, 3-metil-2-butil, 2-dimetilaminopropil, 2-cianoetil, 6-hidroxiexil,2-hidroxiexil, 2-amidonoetil, 2-guanidinoetil, 3-guanidinopropil, 4-guadinobutil, 3-hidroxipropil, 4-hidroxibutil, 6-cianohexil, 2-dimetilamioetil, 3-metilbutil, 2-metilbutil, (S) -2-metilbutil, 3-aminopropil, 2-hexil, y 4-aminobutil,

A es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente, CH_2 CH_3CH y CH_2CH_2,

R^1 es seleccionado del grupo consistente de hídrido, trifluorometil, floruro y cloruro,

R^2 es seleccionado del grupo consistente de 5-amino-3-

amidocarbonilfenil, 5-amino-2-fluorofenil, 3-amino-5-hidroximetilfenil, 5-amino-3-metoxicarbonolfenil, 3-amidinofenil, 3-amino-2-metilfenil, 5-amino-2-metiltiofenil, 3-aminofenil,bencil, 3-carboxifenil, 3-carboxe-5-aminofenil, 3-carboxe-5- hidroxifenil, 3-carboximetil -5-aminofenil, 3-carboximetil, -5-hidroxifenil, 3-carboximetilfenil, 3-clorofenil, 2-clorofenil, 2,6-diclorofenil, 3-cianofenil, 3-dimetilaminofenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 2,5-difluorofeil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 3-metanosulfonilaminofenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 3-metoxiaminofenil, 3-metoxicarbonolfenil, 2-metilaminofenil, 3-metilaminofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, fenil, 3-trifluoroacetamidofenil, 3-trifluorometilfenil, 2-trifluorometilfenil, 5-amino-2-tienil, 5-amino-3-tienil, 3-bromo-2-tienil, 3-piridil, 4-piridil, 2-tienil y 3-tienil,

Y^0 es seleccionado del grupo consistente de

1-Q^b -4-Q^a -2-R^{16} -3-R^{17} -5-R^{18} -6-R^{19} benceno,

2-Q^b -5-Q^a -6-R^{17} -4-R^{18} -2-R^{19} piridino,

3-Q^b -6-Q^a -2-R^{16} -5-R^{18} -4- R^{19} piridino,

3-Q^b-5-Q^a-4-R^{16} -2-R^{19}, tiofeno, y 2-Q^b -5-Q^a -3-R^{16} -4-R^{17} tiofeno,

R^{16} y R^{17} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, amidino, amino, aminometil metoxe, metilamino, hidroxe, hidroximetil, fluoruro, cloruro y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la provisión que no mas de

uno de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo que Q^b es Q^{be},

R^{17} y R^{18} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, fluoruro, cloruro, hidroxe, hidroximetil, amino, carboxe, y ciano,

Q^b es seleccionado del grupo consistente de Q^{be} donde Q^{be} es hídrido y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$,

R^{23}, R^{24} y R^{25} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido y metil,

Q^a es CH_2

23 Este compuesto como citado en la Reivindicación 22 o una sal farmaceuticamente aceptable aquí, donde,

B es seleccionado del grupo consistente de hídrido, etil, 2-propenil, 2-propinil, propil, isopropil, butil, 2-butil, (R)-2-butil, (S)-2-butil, tert-butil, isobutil, 1-pentil, 3-pentil, 2-metilbutil, 2,2,2-trifluoroetil, 6- amidocarbonilhexil, 4-metil-2-pentil, 3-hidroxipropil, 3-metoxe-2-propil, 2-metoxietil, 2-metil-2-butil, 3-metil-2-butil, 2-dimetilaminopropil, 2-cianoetil, 6-hidroxihexil, 2-hidroxietil, 2-aminodinoetil, 2-guanidinoetil, 3-guanidinopropil, 4-guanidinobutil, 3- hidroxipropil, 4-hidroxibutil, 6-cianohexil, 2-dimetilaminoetil, 3-metilbutil, 2-metilbutil, (S)-2-metilbutil, 3-aminopropil, 2-hexil, y 4-aminobutil,

A es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente, CH_2, CH_3CH, y CH_2CH_2,

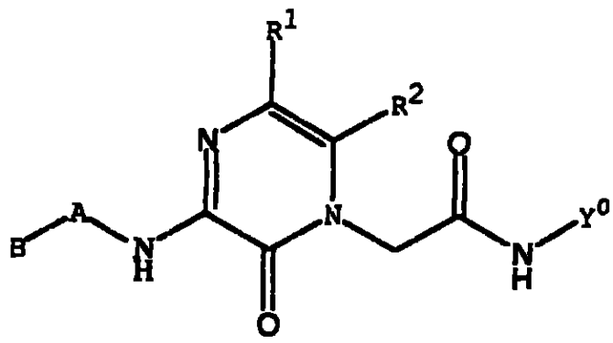
R_1 es seleccionado del grupo consistente de hídrido y cloruro,

R_2 es seleccionado del grupo consistente de 5-amino-2-

fluorofenil, 3-anubo-2-metilfenil, 5-amino-2-metiltiofenil, 3-aminofenil, 3-carboxifenil, 3-cianofenil, 3-metoxicarbonilfenil, fenil, y 3 piridil,

Y^0 es seleccionado del grupo consistente de 5-amidino-2-tienilmetil, 4-amdinobencil, 2-fluoruro-4-amidinobencil, y 3-fluoruro-4-amidinobencil

24 Un compuesto como citado en la Reivindicación 17 donde dicho compuesto es seleccionado del grupo con la Fórmula



o una sal farmaceuticamente aceptable, donde

R^2 es 3-aminofenil, B es 2,2,2-trifluoroetil, A es enlace unico, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es (S) -2-butil, a es enlace unico, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 5 -amino-2-fluorofenil, B es ispropil, A es enlace Unico, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 2-metil-3-aminofenil, B es isopropil, A es enlace unico, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es etil, A es enlace unico, Y^0 es 4-amidino-2-fluorobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-propenil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es isopropil, A es enlace único, Y^0 4-amidino-2-fluorobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es isopropil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-butil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es (R)-2-butil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-propinil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es -3-pentil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es hídrido,

R^2 es 3-aminofenil, B es hídrido, A es CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es etil, A es CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-metipropil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-propil, a es CH_3CH, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es propil, a es enlace único Y^0 es 4-amidino-2-fluorobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 6-amidocarbonilhexil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es tert-butil, A es enlace único, Y^0 es 4-

amidinobenzil, y R^1 es hídrido,

R^2 es 3-aminofenil, B es tert-butil, a es enlace unico, Y^0 es 4-amidinobenzil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, Bes 3-hidroxipropil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-metilpropil, A es enlace úncio, Y^0 es 4-amidino-2-fluorobenzil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es butil, a es enlace único, Y^0 es 4- amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 3-metoxe-2-propil, a es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 3-metoxe-2-propil, a es enlace único, Y^0 es 4-amidnobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-metoxe-2-etil, A es enlace unico, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

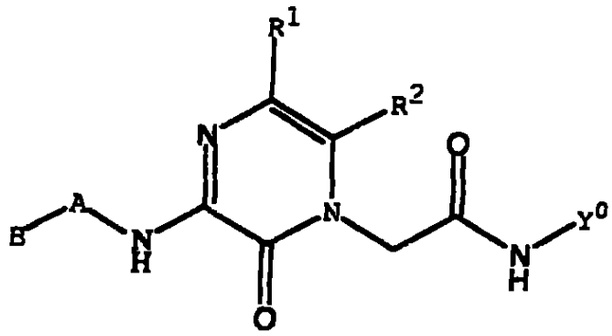
R^2 es 3-aminofenil, B es 2-propil, A es enlace unico, Y^0 es 5-amidino-2-tienilmetil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-propil, a es enlace único, Y^0 4-amidino-3-fluorobencil, y R^1 es hídrido,

R^2 es 3-carboxifenil, B es 2-propil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es hídrido,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-propil, a es enlace único, Y^0 es 4-amidino-3-fluorobencil, y $_{R1}$ es cloruro

25 El compuesto como citado en la Reivindicación 2 con esta fórmula



O una sal farmaceuticamente aceptada allí, donde

B es seleccionado del grupo consistente de C3-C7 cicloalkil, y C4-C6 heterociclil, donde cada anillo e carbono es opcionalmente sustituído con R^{33}, un anillo de carbono diferente al anillo de carbono en el punto de enlace de B a A es opcionalmente sustituible con oxo provisto que no más de uno anillo de carbono sea sustituído por oxo al mismo tiempo, anillos de carbono y u nitrógeno adyacente al átomo de carbono en lc punto de contacto son opcionalmente sustituído con R^9 o R^{13},

un anillo de carbono o nitrógeno adyacente a la posición R^9 y dos átomos del lugar de enlace es opcionalmente sustituible con R^{10}, un anillo de carbono o nitrógeno adyacente a la posición R^{13} y dos átomos desde el punto de enlace es opcionalmente sustituído con R^{12}, un anillo de carbono o nitrógeno tres átomos desde el punto de enlacc y adyacente a la posición R^{10} es opcionalmente sustituída con R^{11}, un anillo de carbono o nitrógeno tres átomos desde el punto de enlace y adyacente a la posición R^{12} es opcionalmente sustituído con R^{33}, y un anillo de carbono o nitrógeno de cuatro atomos desde el punto de enlace y adyacente a las posiciones R^{11} y R^{33} es opcionalmente sustituído con R^{34},

R^9,R^{11} y R^{13} son selecionados independientemente del grupo

consistente de hídrido, hidroxe, amino, amidino, guanidino, bajo alkilamino, alkiltio, alkilsulfonamido, alkilsulfinil, alkilsulfonil, amidosulfinil, monoalkil amidosulfonil, alkil, alkoxe, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidroxialkil, carboxe y ciano,

R^{10} y R^{12} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alkil, alkoxe, hidroxe, amino, alkoxiamino, bajo alkilamino, alkilsulfonamido, amidosulfonil, monoalkil, amidosulfonil, dialkil amidosulfonil, hidroxialkil, aminoalkil, carboalkoxe, carboxe, carboxialkil, amidocarbonil, halo, haloalkil y ciano,

R^{33} y R^{34} son seleccionadas independientemente del grupo consistente de hídrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alkoxe, hidroxe, amino, alkoxiamino, bajo alkilamino, alkiltio, amidosulfonil, monoalkil amidosulfonil, dialkil amidosulfonil, alkil, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidroxialkil, carboalkoxe, carboxe, carboxamido, ciano, y Q^b,

A es seleccionada del grupo consistente de un solo enlace covalente y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$ donde rr es un integro seleccionado de 0 através de 1, pa es un íntegro selecccionado desde 0 através de 3, y W^7 es selecionado desde el grupo consistente de (R^7) NC(O) y $N(R^7)$,

R^7 es seleccionado desde el grupo consistente de hídrido, hidroxe y alkil,

R^{15} es seleccionado desde el grupo consistente de hídrido, halo,

alkil, y haloalkil,

R^1 es seleccionado desde el grupo consistente de hídrido,

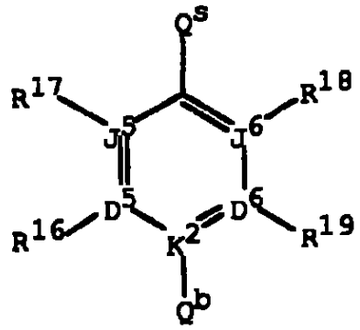
alkil, ciano, haloalkil y halo,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado desde el grupo consistente de un enlace unico covalente y CH_2,

Q es seleccionado del grupo consistente de aril y heteroaril donde un carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituido por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituido por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{11},

Y^0 es fórmula (IV)



(IV)

donde D^5,D^6,J^5 y J^6 son independientemente seleccionados grupo consistente de C,N,O,S y un enlace covalente co las provisiones de que no mas de uno es un enlace covalente, K^2 es C, no más que uno de D^5, D^6, J^5, y J^6 es O, no mas de uno de D^5, D^6, J^5 y J^6

es S, uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 debe ser un enlace covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5 y J^6 son O y S, y no más de cuatro de D^5, D^6, J^5 y J^6 son N,

R^{16}, R^{17}, R^{18}, y R^{19} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, amidino, guanidino, carboxe, haloalkiltio, alkoxe, hidroxe, amino, bajo alkilamino, alkiltio, alkilsufinil, alkilsulfonil, alkanoil, haoalkanoil, alkil, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidroxialkil, aminoalkil, y ciano,

R^{16} y R^{19} es opcionalmente Q^b con la provisión de que no más de uno de R^{16} y R^{19} sea Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{be},

Q^b es seleccionado del grupo consistente de $NR^{20}R^{21}$, Q^{be} donde Q^{be} es hídrido, y C(NR25) NR23R24, con las provisiones de que no más de uno de R20 y R21 es hidroxe al mismo tiempo y que no más de uno de R^{23} y R^{24} es hidroxe al mismo tiempo,

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24} y R^{25} son seleccionados independiente del grupo consistente de hídrido, alkil e hidroxe,

Q^a es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente, CH_2, y CH_2CH_2

26 El compuesto como citado en ela Reivindicación 25 o la sal farmaceuticamente aceptable allí, donde

B es seleccionado del grupo consistente de ciclopropil, ciclobutil, oxetan-3-il, azetidin-1-il, azetidin-2-il, azetidin-3-il, tietan-3-il, ciclopentil,ciclohexil, norbornil, 7-oxabiciclo [2 2 1] heptan-2-il, biciclo [3 1 0] hexan-6-il, cicloheptil,2-morfolinil,3-morfolinil, 4-

morfolinil, 1-piperazinil, 2-piperazinlil, 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil, 4-piperidinil, 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil, 3-pirrolidinil, 2-dioxanil, 4H-2-piranil, 4H-3piranil, 4H-4-piranil, 4H-piran-4-uno-2-il, tetrahidropiranil, 3-tetrahidropiranil, 4-tetrahidropiranil, 2-tetrahidroitenil, y 3-tetrahidrotienil, donde cada anillo de carbono es optionalmente sustituído con R^{33}, anillos de carbono y un adyacente de nitrógeno al átomo de carbono en el punto de enlace son opcionalmente sustituidos con R^9 o R^{13}, un anillo adyacente de carbono nitrogeno a la posicion de R^9 y dos átomos del punto de enlace es opcionalmente sustituido con R^{10}, y un anillo adyacente de carbono o nitrógeno a la posición R^{13} y dos átomos desde el punto de enlace es opcionalmente sustituído con R^{12},

R^9, R^{11}, y R^{13} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrido, amidino, guanidino, carboxe, metil, etil, propil, isopropil, metoxe, etoxe, isopropoxe, propoxe, hidroxe, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometil, pentalfuoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, trifluorometoxe, 1,1,2,2,-tetrafluoroetoxe, fluoruro, cloruro, bromo, metanesulfonamida, amidosulfonil, N-metilaminodosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoruro-1-hidroxietil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil, y ciano,

R^{10} y R^{12} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, amidino, guanidino, carboxe, carboximetil,

metil, etil, propil,isopropil, metoxe, etoxe, isopropoxe, propoxe, hidroxe, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metanesulfonamida, amidosulfonil, N-metalamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil,1-hidroxietil, 2-nidroxietil, 2,2,2-trifluoruro-1-hidroxietil, metoxicarbonil etoxicarbonil,amidocarbono, N-metalamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil, fluoruro, cloruro, bromo y ciano,

R^{33} es seleccionado del grupo consistente de hidrido, amidino, guanidino, carboxe, metoxe, etoxe, isopropoxe, propoxe, hidroxe, amino, metoxiamino, etoxiamino, acetamido, trifluoroacetamido, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, rifluorometoxe, 1,1,2,2,-tetrafluoroetoxe, fluoruro, cloruro, bromo, amidosulfonil, N-meta lamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroxemetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2,2,2-trifluoruro-1-hidroxietil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, amidocarbonil, N-metalamidocarbonil, N,N-dimetilamidocarbonil, ciano y Qb,

A es seleccioado del grupo consistente de un enlace único covalente, NH, $N(CH_3)$, N(OH), CH_2, CH_3CH, CF_3CH,NHC(O), $N(CH_3)C(O)$,C(O)NH,$C(O)N(CH_3)$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH=$, CH_3CHCH_2, y CF_3CHCH_2,

R^1 es seleccionado del grupo consistente de hidrido, metil, etil,

propil, trifluorometil, pentafluoruroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, fluoruro, cloruro y bromo,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado del grupo consistente de un enlace unico covalente y CH_2,

Q es seleccionado del grupo consistente de fenil, 2-tienil, 3-tienil, 2-furil, 3-furil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 2-tiazolil, 3-isoxazolil, 5-isoxazolil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-pirazinil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 3-piridazinil, 4-piridazinil, y 1,3,5-triazin-2-il, donde un adyacente de carbono al cabono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a ambos R^{10} y R^{12} es opconalmente sustituído por R^{11},

Y^0 es seleccionado del grupo consistente de

1-Q^b-4-Q^s-2-R^{16}-3-R^{17} -5-R^{18} -6-R^{19} bencina,

2-Q^b -5-Q^s -6-R^{17} -4-R^{18} -2-R^{19} piridina,

3-Q^b -6-Q^s -2-R^{16} -5-R^{18} -4-R^{19} piridina, 2-Q^b -4-Q^s -3-R^{16} -6-R^{18} pirazina, 3-Q^b -6-Q^s -2-R^{18} -5-R^{18} -4-R^{19}piridazina,

2-Q^b-5-Q^s-6-R^{17}-4-R^{18} pirimidina, 5-Q^b-2-Q^s-3-R^{16}-6-R^{19} pirimidina,

3-Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} tiofene, 2-Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} tiofene

3-Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} furan, 2-Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} furan,

3-Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} pirrole, 2-Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} pirrole,

4-Q^b-2-Q^s-5-R^{19} imidazole, 2-Q^b-4-Q^s-5-R^{17} imidazole,

3-Q^b-5-Q^s-4-R^{16} isoxazole, 5-Q^b-3-Q^s-4-R^{16} isoxazole,

2-Q^b-5-Q^s-4-R^{16} pirazole, 4-Q^b-2-Q^s-5-R^{19} tiazole, y

2-Q^b-5-Q^s-4-R^{17} tiazole,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, metil, etil, isopropil, propil, carboxe, amidino,guanidino, metoxe, etoxe isopropoxe, propoxe, hidroxe, amino, aminometil , 1-aminoetil, 2-aminoetil, N-metilamino, dimetilamino, N-etilamino, metiltio, etiltio, isopropiltio, trifluorometiltio, metilsulfinil, etilsulfinil, metilsufonil, etilsulfonil, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, trifluorometoxe, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxe, fluoruro, cloruro, bromo, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidrosietil, 2,2,2-trifluoruro -1-hidroxietil y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la provision de que

no más de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{be},

Q^b es seleccionada del grupo consistente de Q^{be} donde Q^{be} es hídrido y $C(NR^{25})\ NR^{23}\ R^{24}$, con la provisión de que no más de uno de R^{23} y R^{24} es hidroxe al mismo tiempo,

R^{23}, R^{24} y R^{25} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrido, metil, etil, e hidroxe,

Q^a es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente, CH_2 y CH_2CH_2

27 El compuesto como citado en la Rivindicación 26 o una sal farmaceuticamente aceptada allí, donde

B es seleccionado del grupo consistente de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, oxalan-2-il,2-(RC)-biciclo [2 2 1] -heptil, 1-pirrolidinil, 1-piperidinil, 1,1-dioxotiolan-3-il, oxetan -3-il, azetidin-1-il, azetidin-2-il, azetidin-3-il, 7-oxabiciclo [2 2 1]heptan-2-il, biciclo [3 1]hexan-6-il, 2 morfolinil,3-morfolinil, 4-morfolinil, 1-piperazinil, 2-piperazinil, 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil, 4-piperidinil, 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil, 3-pirrolidinil ,2-dioxanil, 4H-2-piranil, 4H-3-piranil, 4H-4-piranil, 4H-piran-4-uno-2-il, 4H-piran-4-uno-3-il, 2-tetrahidrofuranil, 3-tetrahidrofuranil, 2-tetrahidrofuranil, 3-tetrahidropiranil, 4-tetrahidropiranil, 2-tetrahidrotienil y 3-tetrahidrotienil,

A es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente, CH_2, NHC(O), CH_2CH_2, y $CH_2CH_2CH_2$,

R_1 es seleccionado del grupo consistente de hidrido, metil etil, propil, trifluorometil, pentafluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, fluoruro, cloruro y bromo,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente y CH_2,

Q es seleccionado del grupo consistente de 5-amino-3-amidocarbonilfenil, 5-amino-2-fluorofenil, 3-amino-5-hidroximetilfenil, 5-amino-3-metoxicarbonilfenil, 3-amidinofenil, 3-amino-2-metilfenil, 5-amino-2-metiltiofenil, 3-aminofenil, benzil,3-carboxifenil, 3-carboxe-5-aminofenil, 3-aminofenil, hidroxifenil, 3-carboximetil-5-aminofenil, 3-carboximetil-5-hidroxifenil, 3-carboximetilfenil, 3-clorofenil, 2-clorofenil, 2,6-diclorofenil, 3-cianofenil, 3-dimetilaminofenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 2,5-difluorofenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 3-metanesulfonilaminofenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 3-metoxiaminofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, fenil, 3-trifluoroacetamidofenil, 3-trifluorometilfenil, 2-trifluorometilfenil, 5-amino-2-2tienil, 5-amino-3-tienil, 3-romo-2-tienil, 3-piridil, 4-piridil, 2-tienil y 3-tienil,

Y^0 es seleccionado del grupo consistente de

1-Q^b -4-Q^s -2-R^{16} -3-R^{17} -5-R^{18} -6-R^{19} benzeno,

2-Q^b -5-Q^s -6-R^{17} -4-R^{18} -2-R^{19} piridina,

3-Q^b -6-Q^s -2-R^{16} -5-R^{18} -4-R^{19} piridina,

3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} -2-R^{19} tiofeno, y 2-Q^b -5-Q^s -3-R^{16}

-4-R^{17} tiofeno,

R^{16} y R^{19} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrido, amidino, amino, aminometil, metoxe, metilamino, hidroxe, hidroximetil, fluoruro, cloruro y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la provision de que no más de uno de R^{16} y R^{19} es Q^h al mismo tiempo y que

Q^b es Q^{be},

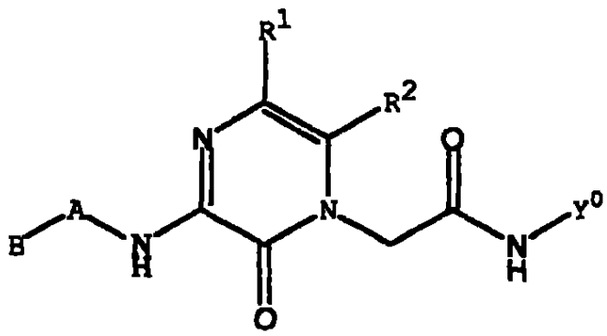
R^{17} y R^{18} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrido, fluoruro, cloruro, hidroxe, hidroximetil, amino, caroxe, y ciano,

Q^b es seleccionado del grupo consistente de Q^{be} donde Q^{be} es hidrido y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$,

R^{23} , R^{24} y R^{25} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrido y metil,

Q^a es CH_2

28 El compuesto como citado en la Reivindicación 25 con esta fórmula



o una sal farmaceuticamente aceptable allí, donde,

B es seleccionado del grupo consistente de C3-C7 cicloalkil y C4-C6 heterociclil saturado, donde cada anillo e carbono es

opcionalmente sustituído con R^{33}, un anillo de carbono diferente del anillo e carbono en el punto de enlace de B a A es opcionalmente sustituído con oxo provisto que no más de un anillo de carbono es sustituído por oxo al mismo tiempo, anillos adyacentes de carbono o nitrógeno al átomo de carbono en el punto de enlace son opcionalmente sustituídos con R^9 o R^{13}, un anillo anillo de carbono o nitrogeno adyacente a la posición R^9 y dos átomos desde el punto de enlace es opcionalmente sutituído on R^{10}, un anillo de carbono o nitrogeno adyacente a la posición del R^{13} y dos átoos desde el punto de enlace es opcionalmente sustituído con R^{12}, un anillo de carbono o nitrógeno tres átomos desde el punto de enlace y adyacente a la posición de R^{10} es opcionalmente sustituído con R^{11}, un anillo de carbono o nitrógeno tres átomos desde el punto de enlace y adyacente a la posición de R^{12} es opcionalmente sustituído con R^{33} Y un anillo de carbono o nitrógeno cuatro átomos desde el punto de enlace y adyacente a las posiciones de R^{11} y R^{13} es opcionalmente sustituído con R^{34},

R^9, R^{11} y R^{13} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, hidroxe, amino, amidino, guanadino, bajo alkilamino, alkiltio, alkoxe, alkilsulfinil, alkilsulfonil, amidosulfonil, monoalkil, amidosulfonil, alkil, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidroxialkil, carboxe, carboxamido, y ciano,

R^{10} y R^{12} son selecionados independientemente del grupo consistente de hídrido, acetamido, halacetamido, amidino, guanidino, alkil, alkoxe, aloxiamino, aminoalkil, hidroxe, amino,

bajo alkılamino, alkılsulfonamıdo, amıdosulfonıl, monoalkıl amıdosulfonıl, dıalkıl amıdosulfonıl, hıdroxıalkıl, amınoalkıl, halo, haloalkıl, carboalkıl, carboxe, carboxıalkıl, carboxıamıdo y cıano,

R^{33} y R^{34} son selecıonados ındependıentemente del grupo consıstente de hídrıdo, amıdıno, guanıdıno, alkoxe, hıdroxe, amıno, alkoxıamıno, bajo alkılamıno, alkıltıo, amıdosulfonıl, monoalkıl, amıdosulfonıl, dıalkıl amıdosulfoıl, alkıl, halo, haloalkıl, haloalkoxe, hıdroxıalkıl, carboalkoxe, carboxe, carboxamıdo y cıano,

R^{33} es optıonalmente Q^b,

A es seleccıonado del grupo consıstente de un enlace únıco covalente y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$ donde rr es un ıntegral seleccıonado del 0 através de 1, pa es un ıntegral seleccıonado de 0 através de 3, y W^7 es $N(R^7)$,

R^7 es seleccıonado del grupo consıstente de hídrıdo y alkıl,

R^{15} es seleccıonado del grupo consıstente de hıdrıdo, halo, alkıl, y haloalkıl,

R^1 es seleccıonado del grupo consıstente de hídrıdo, cıano, haloalkıl y halo

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es un enlace unıco covalente,

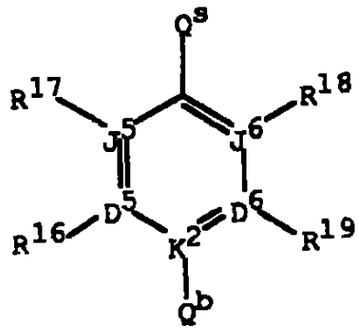
Q es selecıonado del grupo consıstente de arıl y heteroarıl donde un carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcıonalmente sustıtuído por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de enlace es opcıonalmente sustutído por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto

de enlace es opcionalmente sustituído por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de enlace es opcionalmente sustituído por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a ambos R^{10} y R^{12} es opcionalmente sutituído por R^{11},

R^9, R^{11} y R^{13} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, hidroxe, amino, amidino, guanidino, bajo alkilamino, alkiltio, alkoxe, alkilsulfinil, alkilsulfonil, amidosulfonil, monoalkilamidosulfonil, alkil, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidroxialkil, carboxe, carboxamido y ciano,

R^{10} y R^{12} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, acetamido, haloacetamido, amidino, guanidino, alkil, alkoxe, alkoxiamino, aminoalkil, hidroxe, amino, bajo alkilamino, alkilsulfonamido, amidosulfonil, monoalkil, amidosulfonil, dialkil amidosulfonil, hidroxialkil, aminoalkil, halo, haloalkil, carboalkoxe, carboxe, carboxiamido, carboxialkil, y ciano,

Y^0 es fórmula (IV)



(IV)

donde D^5,D^6,J^5 y J^6 son seleccionados independientemente del grupo consistente de C,N O,S y un enlace covalente con las provisiones de que no más de uno es un enlace covalente, K^2 es C, no más que uno de D^5, D^6, J^5 y J^6 es O, no más de uno de D^5,D^6,J^5, y J^6 es S, uno de

D^5, D^6, J^5 y J^6 debe ser un enlace

covalente cuando dos de D^5, D^6, J^5 y J^6 son O y S, y no más que cuatro de D^5, D^6, J^5 y J^6 son N,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, amidno, guanidino, carboxe, haloalkiltio,.alkoxe,hidroxe, amino, bajo alkilamino, alkiltio, alkilsulfinil, alkilsulfonil, alkanoil, haloalkanoil, alkil, halo, haloalkil, haloalkoxe, hidroxialkil, aminoalkil y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la provisión de que no más de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{bc},

Q^b es seleccionado del grupo consistente de $NR^{20}R^{21}$, Q^{bc} donde Qbe es hídrido, y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$,

R^{20},R^{21} R^{23},R^{24} y R^{25} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido y alkil,

Q^a es CH_2

29 El compuesto como citado en la Reivindicación 28 o la sal farmaceuticamente aceptada allí, donde

B es seleccionado del grupo consistente de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, oxalan-2-il,2-(2R)-biciclo[2 2 1]-heptil, 1,1-dioxotiolan-3-il,oxetan-3-il,azetidin-1-il, azetidin-2-il,azetidin-3-il,biciclo[3 1 0]hexan-6-il,2-morfolinil,3-morfolinil,4-morfolinil,1-piperazinil,2-piperazinil,1-piperidinil,2-piperidinil,3-piperidinil,4-piperidinil,1-pirrolidinil,2-pirrolidinil,3-pirrolidinil,2-dioxanil,2-tetrahidrofuranil,3-tetrahidrofuranil,2-tetrahidropiranil, 3-tetrahidropiranil, 4-tetrahidropiranil, 2-

tetrahidrotienil, y 3-tetrahidrotienil, donde cada anillo de carbono es sustituído opcionalmente con R^{33}, los anillos de carbono y un adyacente de nitrógeno al átomo del carbono en el punto de unión son opcionalmente sustituídos con R^9 y R^{13}, un anillo de carbono o adyacente de nitrógeno a la posición de R^9 y dos átomos desde el punto de unicón son opcionalmente sustituídos con R^{10}, y un anillo de carbono o átomo adyacente de nitrógeno a la posición R^{13} y dos átomos desde el punto de unión es opcionalmente sustituido con R^{12},

R^9, R^{11} y R^{13} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, metil, etil, metoxe,etoxe,hidroxe,amino,N-metilamino, N,N-dimetilamino, metiltio, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, fluoruro, cloruro,bromo,amidosulfonil,N-metilaminosulfonil,N,N-dimetilamidosulfonil,hidroximetil,1-hidroxietil,amidocarbonil,N-metalamidocarbonil,carboxe y ciano,

R^{10} y R^{12} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrido, amidino, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil,guanidino,metil,etil,metoxe,etoxe,hidroxe,hidroxi metil,1-hidroxietil,2-hidroxietil,carboxe,carboximetil,amino,acetamino,trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, trifluoroacetamido, aminometil, N-metilamino, dimetilamino, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil,metoxicarbonil,fluoruro, cloruro, bromo y ciano,

R^{33} es seleccionado del grupo consistente de hidrido, amidino,

guanidino, metil, etil, metoxe, etoxe, hidroxe, carboxe, amino, N-metilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, fluoruro, cloruro, bromo, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, hidroximetil, amidocarbonil, ciano y Q^b,

A es seleccionado del grupo consistente de un enlace único covalente, NH, $N(CH_3)$, CH_2,CH_3CH,CH_2CH_2, y $CH_2CH_2CH_2$,

R^1 es seleccionado del grupo consistente de hídrido, trifluorometil, pentalfuoroetil, fluoruro y cloruro,

R^2 es seleccionado del grupo consistente de fenil, 2-tienil, 2-furil, 2-pirrolil, 2-imidazolil, 2-tiazolil, 3-isoxazilil, 2-piridil, y 3-piridil, donde el carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a ambos R^{10} y R^{12} es opcionalmente sustituído por R^{11},

Y^0 es seleccionado del grupo consistente de

1-Q^b -4-Q^s -2-R^{16} -3-R^{17} -5-R^{18} -6-R^{19} benzeno,

2-Q^b -5-Q^s -6-R^{17} -4-R^{18} -2-R^{19} piridino, 2-Q^b -5-Q^s -3-R^{16} -4-R^{17} tiofeno,

3-Q^b -6-Q^s -2-R^{16} -5-R^{18} -4-R^{19} piridino, 3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} -2-R^{19} tiofeno,

3-Q^b-3-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} furan, 2-Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17} furan,

3-Q^b-5-Q^s-4-R^{16}-2-R^{19} pirrole, 2-Q^b-5-Q^s-3-R^{16}-4-R^{17}

pirrole,

4-Q^b-2-Q^s-5-R^{19} tiazole, 2-Q^b-5-Q^s-4-R^{17} tiazole,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados

independientemente del grupo consistente de hídrido,

metil, etil, amidino, guanidino, metoxe, hidroxe, amino, aminometil,

1-aminoetil, 2-aminoetil, N-metalamino, dimetilamino, metiltio,

etiltio, trifluorometiltio, metilsufinil, metilsulfonil, trifluorometil,

pentalfluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, trifluorometoxe, fluoruro, cloruro,

amidosulfonil,

N-metilamidosulfonil, hidroxemetil, carboxe y ciano

Q^b es seleccionado del grupo consistente de $NR^{20}R^{21}$ y

$C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, con la provisión de que dicho grupo Q^b sea unido

directamente al átomo de carbono,

R^{20},R^{21},R^{23},R^{24} y R^{25} son seleccionados independientemente

del grupo consistente de hídrido, metil

y etil,

Qs es CH_2

El compuesto citado de la Reivindicación 29 o la sal

farmaceuticamente aceptada allí, donde,

B es seleccionado del grupo consistente de ciclopropil,

ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, oxalan -2-il,2- (2R)-biciclo [2 2 1]-

heptil, 1,1-dioxotiolan-3-il,oxetan-3-il,azetidin-1-il,

azetidin-3-il,1-pirrolidinil y 1-piperidinil,

A es seleccionado del grupo consistente de un enlace unico covalente, CH_2,NHC(O),CH_2CH_2 y $CH_2CH_2CH_2$,

R_1 es seleccionado del grupo consistente de hidrido, trifluorometil,fluoruro y cloruro,

R_2 es seleccionado del grupo consistente de 3-aminofenil, 2,6-diclorofenil, 2-hidroxifenil, 5-amino-2-tienil y 3-tienil,

Y_0 es seleccionado del grupo consistente de 1-Q^b -4-Q^s -2-R^{16} -3-R^{17} -5-R^{18} -6-R^{19} benzeno, 3-Q^b -5-Q^s -4-R^{16} -2-R^{19} tiofeno, y 2-Q^b -5-Q^s -3-R^{16} -4-R^{17} tiofeno,

R^{16} y R^{19} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, amidino, amino, aminometil, metoxe, metilamino, hidroxe, hidroximetil, fluoruro, cloruro y ciano,

R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^h con la provisión de que no más de uno de R^{16} y R^{19} es Q^h al mismo tiempo y que Q^h es Q^{he},

R^{17} y R^{18} son seleccionados inependientemente del grupo consistente de hídrido, fluoruro, cloruro, hidroxe, hidroximetil, amino, carboxe, y ciano,

Q^b es seleccionado del grupo consistente de Q^{he} donde Q^{he} es hídrido y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$,

R^{23}, R^{24} y R^{25} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido y metil,

Q^s es CH_2

31 El compuesto citado en la Reivindicación 30 o una sal farmaceuticamente aceptable allí, donde

B es seleccionado del grupo consistente de ciclopropil,

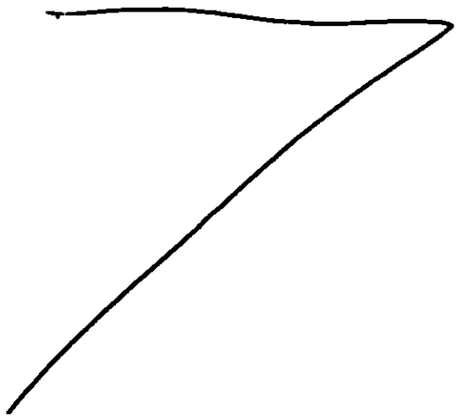
ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, oxalan-2-il, 2-(2R)-biciclo[2 2 1]-heptil,1,1-dioxotiolan-3-il, oxetan-3-il,azetidin-1-il,azetidin-2-il, azetidin-3-il y 1-piperidinil,

A es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente, CH_2, CH_2CH_2 y $CH_2CH_2CH_2$,

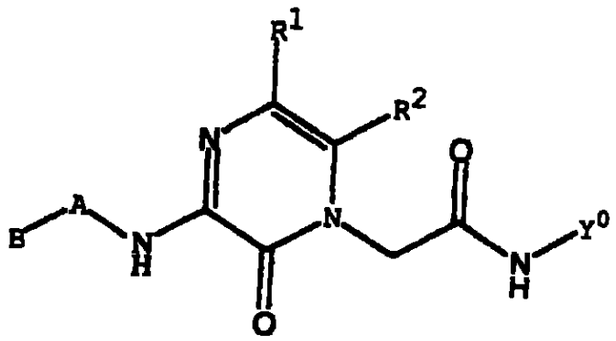
R^1 es seleccionado del grupo consistente de hídrido y cloruro,

R^2 es seleccionado del grupo consistente de 3-aminofenil, 2,5-diclorofenil, 2-hidroxihenil, fenil,5-amino-2-tienil, y 3-tienil,

Y^0 es seleccionado del grupo consistente de 5-amidino-2-tienilmetil, 4-amidinobencil,2-fluoro-4-amidinobencil, y 3-fluoro-4-amidinobencil



32 Un compuesto como el citado en la Reivindicación 25 donde dicho compuesto es seleccionado del grupo que tiene la Fórmula



o una sal farmaceuticamente aceptable allí, donde

R^2 es 3-aminofenil, B es ciclopropil, A es elace único, Y^0 es 4-

amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es ciclobutil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidino-2-fluorobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es ciclobutil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es ciclopropil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidino-2-fluorobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es ciclobutil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es hídrido,

R^2 es 3-aminofenil, B es ciclobutil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidino-3-fluorobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es ciclopentil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 5-amino-2-tienil, B es ciclobutil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es ciclopropil, A es CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 2-(2R) biciclo [2 2 1]-heptil, A es enlace unico, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es ciclopentil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidino-2-fluorobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es ciclohexil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es hídrido,

R^2 es 3-aminofenil, B es oxalan-2-il, A es CH_2, Y^0 es 4-

amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es fenil, B es 1-pirrolidinil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 1-piperidinil, A es CH_2CH_2, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-aminofenil, B es 1,1-dioxotiolan-3-il, A es enlace unico, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 2-hidroxifenil, B es ciclobutil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

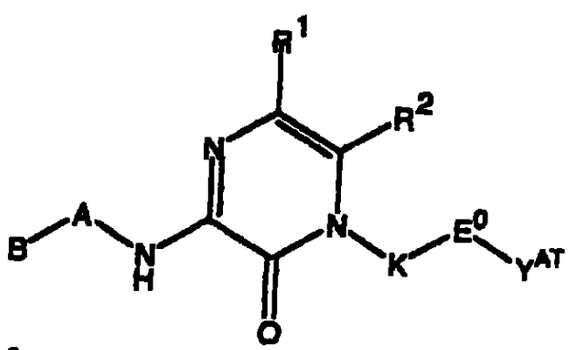
R^2 es 3-aminofenil, B es 1-pirrolidinil, A es $CH_2CH_2CH_2$, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es fenil, B es ciclobutil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

R^2 es 3-tienil, B es ciclobutil, A es enlace unico, Y^0 es 4-amidinobencil y R^1 es hídrido,

R^2 es 2,6-ciclorofenil, B es ciclobutil, A es enlace único, Y^0 es 4-amidinobencil, y R^1 es cloruro,

33 El compuesto con la Fórmula



o una sal farmaceuticamente aceptable alli, donde

B es seleccionado del grupo consistente de aril y heteroaril

donde un carbono adyacenteal carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{32}, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} y dos átomos desde el carbono en el punto e unión es opcionalmente sustituído por R^{33}, un carbono adyacente a R^{36} y dos átomos desde el carbono en el punto e unión es opcionalmente sustituído por R^{35}, y cualquier carbono adyacnte a ambos R^{33} y R^{35} es sustituído por R^{34},

R^{32},R^{33},R^{34},R^{35} y R^{36} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, acetamido, haloacetamido amidino, guanidino, alkilenedioxe, haloalkiltio, alkanoiloxe,alkoxe,hidroxe,amino,alkoxiamino, haloalkanoil, nitro,bajo alkilamino, alkiltio, aril, aralkil, cicloalkil, cicloalkilalkil, heteriaril, heterociclil, alkilsulfonamido, amidosulfonil, monoalkil, amidosulfonil, dialkil amidosulfonil,alkil,alkenil, halo, haloalkil, haloalkenil, haloalkoxe,jidroxialkil, alkilamino, carboalkoxe, carboxe, carboxamido, ciano y Q^b,

B es opcionalmente seleccionado del grupo consistente de hídrido, trialkilsilil, C2-C8 alkil, C3-C8 alkilenil, C3-C8 alkenil, C3-C8 alkinil, y C2-C8 haloalkil, donde cada miembro del grupo B es opcionalmene sustituído por cualquier carbono hasta e incluyendo 6 átomos desde el punto de unión de B a A con uno o más del grupo consistente de R^{32},R^{33},R^{34},R^{35} y R^{36}

B es opcionalmente seleccionado del grupo consistente de C3-

C12 cicloalkil y C4-C9 heterociclil saturado, donde cada anillo de carbono es opcionalmente sustituido con R^{33}, un anillo de carbono diferente al anillo de carbono en el punto de unión de

B a A es opcionalmente sustituido con oxo porvisto que no más de un anillo de carbono es sustituído por oxo al mismo tiempo , el anillo de carbono y el adyacente de nitrógeno al átomo de carbono en el punto de unión son opcionalmente sustituidos con R^9 y R^{13}, un anillo de carbono o adyacente de nitrógeno a la posición de R^9 y dos átomos desde el punto de unión es opcionalmente sustituido

con R^{10}, un anillo de carbono o adyacente de nitrógeno a la posición R^{13} y dos átomos desde el punto de unión es opcionalmente sustituído con R^{12}, un anillo de carbono o tres átomos de nitrógeno desde el punto de unión y adyacente a la posición de R^{10} es opcionalmente sustituído con R^{11}, un anillo de carbono o tres átomos de nitrógeno desde el punto de unión y adyacente a la posición de R^{12} es opcionalmente sustituído con

R^{33}, y un anillo de carbono o cuatro átomos de nitrógeno desde el punto de unión y adyacente a las posiciones de R^{11} y R^{13} es opcionalmente sustituído con R^{34},

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, acetamido, haloacetamido, alkoxiamino, alkanoil, haloalkanoil, amidino, guanidino, alkilenedioxe, haloalkiltio, alkoxe, hidroxe, amino,

bajo alkilamino, alkiltio, alkilsufinil, alkilsulfamido, alkilsulfonil,

amidosulfonil, monoalkil, amidosulfonil, dialkil amidosulfonil, alkil, halo haloalkil, haloalkoxe, hidroxialkil, aminoalkil, carboalkoxe, carboxe, carboxialkil, carboxamido y ciano,

A es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace y $(CH(R^{15}))_{pa}$-$(W^7)_{rr}$ donde rr es un integral seleccionado de 0 através de 1, pa es un integral seleccionado de 0 através de 3, y W^7 es seleccionado del grupo consistente de O,S C(O), (R^7) NC(O),(R^7)NC(S) y $N(R^7)$,

R^7 es seleccionado del grupo consistente de hidrido, hidroxe y alkil,

R^{15} es seleccionado del grpo consistente de hidrido, hidroxe, halo, alkil y haloalkil,

R^1 es seleccionado del grupo consistente de hídrido, alkil, ciano, halo, haloalkil, haloalkoxe, amino, aminoalkil, alkilamino, amidino, hidroxe, hidroxiamino, alkoxe, hisroxialkil, alkoxiamino, tiol y alkitio,

R^2 es Z^0-Q,

Z^0 es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace y $(CR^{41}\ R^{42})$ q donde q es un integral seleccionado de 1 através de 2, $(CH(R^{41}))_g$-W^0-$(CH(R^{42}))_p$ donde g y p son integrales independientemente seleccionados de 0 atraves de 3 y W^0 es seleccionado del grupo consistente de O,S y $N(R^{41})$, y $(CH(R^{41}))_e$ -W^{22} -$(CH(R^{42}))_h$ donde e y h son integrales independientemente seleccionados de 0 atraves de 1 y W^{22} es

seleccionado del grupo consistente de CR^R =CR^{42}, 1,2-ciclopropil, 1,2-ciclobutil, 1,2-ciclohexil, 1 3-ciclohexil, 1,2-ciclopentil, 1,3-ciclopentil, 2,3-morfolinil, 2,4-morfolinil, 2,6-morfolinil, 3,4-morfolinil, 3,5-morfolinil, 1,2-piperazinil, 1,3-piperazinil, 2,3-piperazinil, 2,6-piperazinil, 1,2-piperidinil,

25 1,3-piperidinil, 2,3-piperidinil, 2,4-piperidinil, 2,6-piperidinil, 3,4-piperidinil, 1,2-pirrolidinil, 1,3-pirrolidinil, 2,3-pirrolidinil, 2,4-pirrolidinil, 2,5-pirrolidinil, 3,4-pirrolidinil, 2,3-tetrahidrofuranil, 2,4-tetrahidrofuranil, 2,5-tetrahidrofuranil, y 3,4-tetrahidrofuranil, con la provision que Z^0 está directamente unido al anillo pirazinone,

R^{41} y R^{42} son seleccioandos independientemente del grupo consistente de hídrido, hidroxe y amino,

5 Q es seleccionado del grupo consistente de hídrido con la provisión que Z^0 es diferente al enlace unico covalente, aril y heteroaril, donde un carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^9, el otro carbono adyacene al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos atomos del

10 carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos atomos del carbno en el punto de union es opcionalmente sustituido por R^{12}, y cualquier carbono adyacente a ambos R^{10} y R^{12} es opcionalmente sustituído por R^{11},

K es CHR^{4a} donde R^{4a} es seleccionado del grupo consistente de hídrido, hidroxialkil, alkil, alkoxialkil, alkiltioalkil,

y haloalkil,

E^0 es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente, $C(O)N(H)$,$(H)NC(O)$,$(R^7)NS(O)_2$, y $S(O)_2N(R^7)$,

Y^{AT} es Q^b -Q^n,

Q^n es $(CR^{37}R^{38})_b$ donde b es un integral seleccionado de 1 através de 4, R^{37} es seleccionado del grupo consistente de hídrido, alkil, y haloalkil, y R^{38} es seleccionado del grupo consistente de hídrido, alkil, y haloalkil, y R^{38} es seleccionado del grupo consistente de hídrido, alkil, haloalkil, aroil, y heteroaroil, con las provisiones que hay al menos un aroil o heteroaroil sustituto, que no más de un aroil o heteroaroil está unido a $(CR^{37}R^{38})_b$ al mismo tiempo , que dicho aroil y dicho heteroaroil son opcionalmente sustituídos de uno através de tres de los anillos de carbono con un sustituto seleccionado del grupo consistente de R^{16},R^{17},R^{18} y R^{19}, que dicho aroil y dicho heteraroil están unidos al $CR^{37}R^{38}$ que está directamente unido a E^0, que no es más que un alkil o un haloalkil unido a $CR^{37}R^{38}$ al mismo tiempo, y dicho alkil y haloalkil están unidos al carbono diferente a aquél uniendo el aroil o heteroaroil,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} estan seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, amidino, guanidino, carboxe, haloalkiltio, alkoxe, hiroxe, amino, alkoxiamino, bajo alkilamino, alkiltio, alkilsufinil, alkilsulfonil, alkanoil, haloalkanoil, alkil, halo, haloalkil, haloalkoxe,

hidroxialkil, aminoalkil, y ciano,

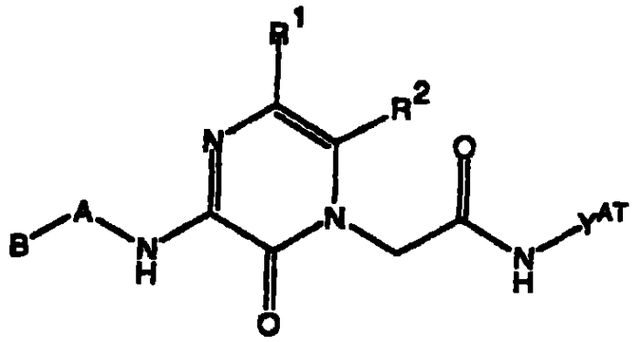
R^{16} y R^{19} son opcionalmente Q^b con la provision que no más de uno de R^{16} y R^{19} es Q^b al mismo tiempo y que Q^b es Q^{be},

Q^b es seleccionado del grupo consistente de $NR^{20}R^{21}$,Q^{be} donde Qbe es hídrido, $N(R^{26})C(NR^{25})N(R^{23})(R^{24})$ y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, con las provisiones de que no más de uno de

R^{20} y R^{21} es hidroxe, amino, alkilamino o dialkilamino al mismo tiempo y que no mas de uno de R^{23} y R^{24} es hidroxe, amino, alkilamino o dialkilamino al mismo tiempo,

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25} y R^{26} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, alkil, hidroxe, amino, alkilamino y dialkilamino

34 El compuesto como citado en la Reivindicación 33 con la fórmula



o la sal farmaceuticamente aceptable allí, donde

B es seleccionado del grupo consistente de fenil, 2-tienil, 3-tienil, 2-furil, 3-furil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 2-tiazolil, 3-isoxazolil, y 5-isoxazolil, donde un carbono adyacente al carbono en el punto de unión es

opcionalmente sustituído por R^{32}, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{36}, un carbono adyacente a R^{32} y dos átomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{33}, un carbono adyacente a R^{36} y dos átomos del carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{35}, y cualquier carbono adyacente a ambos R^{33} y R^{35} es opcionalmente sustituido por R^{34},

R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, amidino, guanidino, metil, etil, metoxe, etoxe, hidroxe, amino, N-metilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, fluoruro, cloruro, bromo , amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, hidroximetil, amidocarbonil, carboxe, ciano y Q^b,

B es opcionalmente seleccionado del grupo consistente de hídrido, etil, 2-propenil, 2-propinil, propil, isoporpil, butil,2-butenil, 2-butinil, sec-butil, tert-butil, isobutil, 2-metilpropenil, 1-pentil, 2-pentenil, 3-pentenil, 2-pentinil, 3-pentinil, 2-pentil, 3-pentil, 2-metilbutil, 2-metil-2-butenil, 3-metilbutil, 3-metil-2-butenil, 1-hexil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 2-hexinil, 3-hexinil, 4-hexinil, 2-hexil, 1metil-2-pentenil, 1-metil-3-pentenil,1-metil-2-pentenil, 1-metil-3-pentinil, 3-hexil, 1-etil-2-butenil, 1-heptil, 2-heptenil, 3-heptenil, 4-heptenil, 5-heptenil, 2-heptinil 3-heptinil, 4-heptinil, 5-heptinil, 2-heptil, 10metil-2-hexenil, 1-metil-3-hexenil, 1-metil-4-hexenil, 1-metil-2-hexinil, 1-metil-3-hexinil, 1-

metil-4-hexinil, 3-heptil, 1-etil-2-pentenil, 1-etil-3-pentenil, 1-etil-2-pentinil, 1-etil-3-pentinil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2-difluoropropil, 4-trifluorometil - 5,5,5-trifluoropentil, 4-trifluorometilpentil, 5,5,6,6,6-pentafluorohexil, y 3,3,-trifluoropropil, donde cada miembro del grupo B es opcionalmente sustituído a cualquier carbono hasta e incluyendo 5 átomos desde el punto de unión de B a A con uno o mas del grupo consistente de R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35} y R^{36},

B es opcionalmente seleccionado del grupo consistente de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, oxalan-2-yl, 2-(2R)-biciclo [2 2 1]-heptil, 1,1-dioxotiolan-3-il, oxetan-3-il, azetidin-1-il,azetidin-2-il, azetidin-3-il, biciclo[3 1 0] hexan-6-il, 2-morfolinil, 3-morfolinil, 4-morfolinil, 1-piperazinil, 2-piperazinil, 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil, 4-piperidinil, 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil, 3-pirrolidinil, 2-dioxanil, 2-tetrahidrofuranil, 3-tetrahidrofuranil, 2-tetrahidropiranil, 3-tetrahidropiranil, 4-tetrahidropiranil, 2-tetrahidrotienil, y 3-tetrahidrotienil, donde cada anillo de carbono es pcionalmente sustituído con R^{33}, los anillos de carbono y un adyacente de nitrógeno al átomo de carbono en el punto de enlace son opcionalmente sustituidos con R^9 o R^{13}, un anillo de carbono o adyacente de nitrogeno a la posicion R^9 y dos átomos desde el punto de union es opcionalmente sustituido con R^{10}, y un anillo de carbono o adyacente de nitrógeno a la posicion de R^{13} y dos atomos

desde el punto de unión es opcionalmente sustituído con R^{12},

R^9, R^{11} y R^{13} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, metil, etil, metoxe, etoxe, hidroxe amino, N-metilamino,N,N-dimetilamino, metiltio, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,-trifluoroetil, fluoruro, cloruro, bromo, amidosulfonil, N-metalamidisulfonil, N-N-dimetilamidosulfonil, hidroximetil, 1-hidroxietil, amidocarbonil, N-metilamidocarbonil, carboxe y ciano,

R^{10} y R^{12} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, amidino, amidocarbonil, N-metalamidocarbonil, guanidino, metil, etil, metoxe, etoxe, hidroxe, hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, carboxe, carboximetil, amino, acetamindo, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, trifluoroacetamido, aminometil, N-metilamino, dimetilamino, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, N,N-dimetilamidosulfonil, metoxicarbonil, fluoruro, cloruro, bromo y ciano,

A es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente, NH, $N(CH_3)$,CH_2,CH_3CH, CH_2CH_2, y $CH_2CH_2CH_2$,

R^1 es seleccionado del grupo consistente de fenil, 2-tienil, 2-furil, 2-pirrolil, 2-imidazolil, 2-tiazolil, 3-isoxazolil, 2-piridil y 3-piridil, donde un carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^9, el otro carbono adyacente al carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituido por R^{13}, un carbono adyacente a R^9 y dos átomos del

carbono en el punto de unión es opcionalmente sustituído por R^{10}, un carbono adyacente a R^{13} y dos átomos del carbono en el punto de union es opcionalmente sustituído por R^{12}, y cualquier carbono a ambos R^{10} y R^{12} es opcionalmente sustituido por R^{11},

$Y^{\wedge\Gamma}$ es Q^{b}-Q^{s},

Q^{s} es seleccionado del grupo consistente de

$C[R^{37}$ (benzoil)$](CR^{37}\ R^{38})_b]$,

$C[R^{37}$(2-piridilcarbonil])$])(CR^{37}\ R^{38})_b]$,

$C[R^{37}$ (3-piridilcarbonil])$](CR^{37}\ R^{38})_b]$

$C[R^{37}$ (4-piridilcarbonil])$](CR^{37}R^{38})_b]$

$C[R^{37}$ (2-tienilcarbonil])$](CR^{37}\ R^{38})_b]$

$C[R^{37}$ (3-tienilcarbonil])$](CR^{37}\ R^{38})_b]$,

$C[R^{37}$ (2-tiazolilcarbonil])$](CR^{37}\ R^{38}{}_b]$,

$C[R^{37}$ (4-tiazolilcarbonil])$](CR^{37}\ R^{38})_b]$, y

$C[R^{37}$ (5-tiazolilcarbonil])$](CR^{37}\ R^{38})_b]$, donde b es un integral seleccionado del grupo consistente de hídrido, alkil, y haloalkil, con las provisiones que dicho aroil, y dicho heteroaroil son opcionalmente sustituídos de uno através de tres de los anillos de carbono con un sustituo seleccionado del grupo consistente de R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} con la provisión que R^{17} y R^{18} son opcionalmente sustituidos de un carbono seleccionado de otro diferente a los carbonos meta y para relativos al carbonil del benzoil sustituto y el heteroaroil sustituto, que dicho benzoil y dicho heteroaroil estan unidos directamente al carbono directamente

enlazado al nitrógeno amido del grupo 1-(amidocarbonimetileno), y esto es no más de un alkil o u haloalkil unido a $CR^{37}R^{38}$ al mismo tiempo,

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, metil, etil, amidino, guanidino, metoxe, hidroxe, amino, aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, N-metilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, trifluorometiltio, metilsulfinil, metilsulfonil, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, trifluorometoxe, fluoruro, cloruro, amidosulfonil, N-metilamidosulfonil, hidroximetil, carboxe y ciano,

Q^b es seleccionado del grupo consistente de $NR^{20}R^{21}$ y $C(NR^{25})NR^{23}R^{24}$, con la provisión que dicho grupo Q^b está ligado directamente al átomo de carbono,

R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24} y R^{25} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, metil, y etil

35 El compuesto citado en la Reivindicación 34 o una sal farmaceuticamente aceptable allí, donde

B es seleccionado del grupo consistente de 2-aminofenil, 3-aminofenil, 3-amidinofenil, 4-amidinofenil, 3-carboxifenil, 3-carboxe-5-hidroxifenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 3,4-diclorofenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 3,4-difluorofenil, 3-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 3-metoxiaminofenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, fenil, 3-trifluorometilfenil, 2-imidazoil, 2-piridil, 3-piridil, 5-cloro-3-trifluorometil, 2-piridil, 4-piridil, 2-

tienil, 3-tienil, y 3-trifluorometil-2-piridil,

B es opcionalmente seleccionado del grupo consistente de hídrido, etil, 2-propenil, 2-propinil, propil, isopropil, butil, (R)-2-butil,(S) -2-butil, tert-butil, isobutil, 1-pentil, 3-pentil, 2-metilbutil, 2,2,2-trifluoroetil, 6-amidocarbonilhexil 4- metil-2-pentil, 3-hidroxipropil, 3-metoxe-2-propil, 2-metoxeietil, 2-metil-2-butil, 3-metil-2-butil, 2-dimetilaminopropil, 2-cianoetil, 6-hidroxihexil, 2-hidroxietil, 2-amidinoetil, 2-guanidinoetil, 3-guanidinopropil, 4-guanidinobutil, 3-hidroxipropil, 4-hidro xibutil, 6-cianohexil, 2-dimetilaminoetil, 3-metilbutil, 2-metilbutil, (S)-2-metilbutil, 3-aminopropil, 2-hexil y 4- aminobutil,

B es seleccionado opcionalmente del grupo consistente de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, oxalan-2-il, 2-(2R)-biciclo [2 2 1]- heptil, 1,1-dioxotiolan-3-il, oxetan-3-il, azetidin-1-il, azetidin-2-il, azetidin-3-il, 1-pirrolidinil y 1-piperidinil,

A es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente , CH_2, CH_3CH, CH_2CH_2 y $CH_2CH_2CH_2$,

R^1 es seleccionado del grupo consistente de hídrido, metil, etil, propil, trifluorometil, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, fluoruro, cloruro y bromo,

R^2 es seleccionado del grupo consistente de 5-amino-3-amidocarbonilfenil, 5-amino-2-2fuorofenil, 3-amino-5-hidroximetilfenil, 5-amino-3-metoxicarbonilfenil, 3-amidinofenil, 3-amino-2-metilfenil, 5-amino-2-metiltiofenil, 3-aminofenil,

benzil, 3-carbonoxifenil, 5-aminofenil, 3-carboxe-5-hidroxifenil-3-carboximetil, -5-aminofenil, 3-carboximetil-5-hidroxifenil, 3-carboximetilfenil, 3-clorofenil, 2-clorofenil, 2,6-diclorofenil, 3-cianofenil, 3-dimetilaminofenil, 2-fluorufenil, 3-fluorofenil, 2,5 difluorofenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 3-metoxiaminofenil, 3-metoxiacarbonilfenil, 2-metilaminofenil, 3-metilaminofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, fenil, 3-trifluoroacetamidofenil, 3-trifluorometilfenil, 2-trifluorometilfenil, 5-amino-2-tienil, 5-amino-3-tienil, 3-bromo-2-tienil, 3-piridil, 4-piridil, 2-tienil y 3-tienil,

Y^{AT} es Q^b -Q^a,

Q^a es seleccionado del grupo consistente de [CH(benzoil)]$(CH_2)_b$, [CH(2-piridilcarbonil)]$(CH_2)_b$, [CH(3-piridilcarbonil)]$(CH_2)_b$ [CH(4-piridilcarbonil)]$(CH_2)_b$, [CH(2-tienilcarbonil)]$(CH_2)_b$, [CH(3-tienilcarbonil)]$(CH_2)_b$, [CH(2-tiazolilcarbonil)]$(CH_2)_b$, [CH(4-tiazolicarbonol)]$(CH_2)_b$, y [CH(5-tiazolilcarbonil)]$(CH_2)_b$, donde b es un integral seleccionado de 1 através de 3, con las provisiones que dicho aroil y dicho heteroaroil son opcionalmente sustituídos de uno através de tres de los anillos de carbono con un sustituto seleccionado del grupo consistente de R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} con la provision que R^{17} y R^{18} son opcionalmente sustituídos de un carbono seleccionado de otro diferente a los carbonos de meta y para relativos al carbonil del

benzoil sustituto y del heteroaroil sustituto, y que dicho benzoil y dicho heteroaroil sustituto están ligados al carbono directamente unido al amido nitrógeno del grupo 1-(amidocarbonimetileno),

R^{16} y R^{19} son seleccionados independientemente del rupo consistente de hídrido, amidino, amino, aminometil, metoxe, metilamino, hidroxe, hidroximetil, fluoruro, cloruro y ciano,

R^{17} y R^{18} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido, fluoruro, cloruro, hidroxe, hidroximetil, amino, carboxe, y ciano,

Q^b es $C)NR^{25})NR^{23}R^{24}$,

R^{23}, R^{24} y R^{25} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hídrido y metil

36 El compuesto como citado en la Reivindicación 35 o una sal farmaceuticamente aceptable allí, donde

B es seleccionado del grupo consistente de 3-aminofenil, 3-amidinofenil, 4-amidinofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 3,4-diclorofenil, 2-fluorofenil, 4-metilfenil, fenil, 2-imidazoil, 3-piridil, 4-piridil, y 3-trifluorometil-2-piridil,

B es opcionalmente seleccionado del grupo consistente de hídrido, etil, 2-propenil, 2-propinil, propil, isopropil, butil, 2-butil, (R)-2-butil, (S)-2-butil, tert-butil, isobutil, 1-pentil, 3-pentil, 2-metilbutil, 2,2,2-trifluoroetil, 6-amidocarbonilhexil, 4-metil-2-pentil, 3-hidroxipropil, 3-metoxe-2-propil, 2-metoxietil, 2-metil-2-butil, 3-metil-2-util, 3-dimetilaminopropil, 2-cianoetil, 6-hidroxihexil,

2-hidroxietil, 2-amidoetil, 2-guanidinoetil, 3-guanidinopropil, 4-guanidinobutil, 3-hidroxipropil, 4-hidroxibutil, 6-cianohexil, 2-dimetilaminoetil, 3-metilbutil, 2-metilbutil,

(S)-2-metilbutil, 3-aminopropil, 2-hexil, y 4-aminobutil,

B es opcionalmente seleccionado del grupo consistente de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, oxalan-2-il, 2-(2R)-biciclo[2,2,1] heptil, 1,1-dioxitiolan-3-il, oxeta-3-il, azetidin-1-il, azetidin-2-il, azetidin-3-il, y piperidinil,

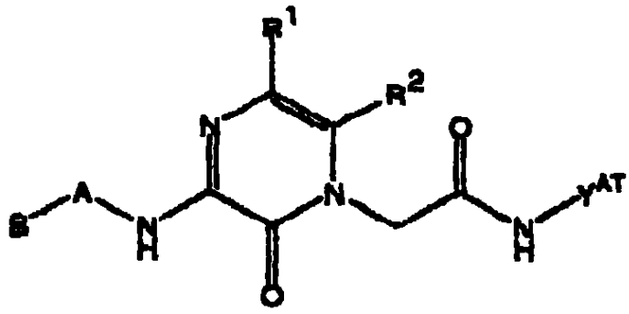
A es seleccionado del grupo consistente de un solo enlace covalente, CH_2, CH_2CH_2, y $CH_2CH_2CH_2$,

R^1 es seleccionado del grupo consistente de hídrido y cloruro,

R^2 es seleccionado del grupo consistente de 3-aminofenil,benzil, 2,6-diclorofenil, 5-amino-2-tienil, 5-amino-2-fluorofenil, 3-amino-2-metilfenil, 5-amino-2-metiltiofenil, 3-carboxifenil, 3-cianofenil, 3-clorofenil, 2-hidroxihenil, 3-hidroxifenil, 3-metabesulfonilaminofenil, 3-metoxicarbonilfenil, 3-dimetilaminofenil, 3-metilaminofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, fenil, 30piridil, 3-trifluoroacetamidofenil, 3-bromo-2-tienil, 2-tienil y 3-tienil,

Y^{AT} es seleccionado del grupo consistente de 5-guanidino-1-oxo-1-(2-tiazolil)-2-pentil, 5-guanidino-1-oxo-1-(4-tiazolil)-2-pentil, 5-guanidino-1-oxo-1-(5-tiazolil)-2-pentil, 5-guanidino-1-oxo-1-(4-amino-2-tiazolil)-2-pentil, y 5-guanidino-1-oxo-1-fenil 1-2-pentil

37 Un compuesto como citado de la Reivindicación 33 donde dicho compuesto es seleccionado del grupo con la fórmula



o una sal farmaceuticamente aceptable allí, donde

R^2 es 3-aminofenil, B es fenil, A es CH_2, Y^{AT} es 5-guanidino-1-oxo-1-(2-tiazolil)-2-pentil, y R1 es cloruro,

R^2 es fenil, B es fenil, A es CH_2CH_2, Y^{AT} es 5-guanidino-1-oxo-1-(2-tiazolil)-2-pentil, y R^1 es hidrido,

R^2 es benzil, B es fenil, A es CH_2CH_2, Y^{A1} es 5-guanidino-1-oxo-1-(2-tiazolil)-1-petil, y R^1 es hidrido,

R^2 es fenil, B es fenil, A es CH_2CH_2, YAT es 5-guanidino-1-oxo-1-(2-tiazolil)-2-pentil, y R^1 es cloruro,

R^2 es benzil, B es fenil, A es CH_2CH_2, Y^{AT} es 5-guanidino-1-oxo(2-tiazolil) -2-pentil y R^1 es cloruro,

R^2 es fenil, B es fenil, A es CH_2CH_2 Y^{AT} es 5-guanidino-1-oxo-1-(2-tiazolil)-2-pentil y R_1 es hídrido

38 Una composición para inhibir condiciones trombóticas en la sangre comprendiendo un compuesto de cualquiera de las Reivindicacioes 8, 16, 24, 32 y 37 y un portador farmaceuticamente aceptable

39 Una composición para inhibir condiciones trombóticas en la sangre comprendiendo un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, Reivindicaciones 1 a 7, Reivindicaciones 9 a 15, Reinvidicaciones 17 a 23, Reinvidicaciones 25 a 31 y

Reivindicaciones 33 a 36 y un portador farmaceuticamente aceptable

40 Un método para inhibir las condiciones trombóticas en la sangre que comprende adicionar a la sangre una cantidad terapeútica efectiva de una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 38 y 39

41 Un método para inhibir la formación de agregados de plaquetas de sangre en la sangre que comprende adicionar a la sangre una cantidad terapeútica efectiva de una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 38 y 39

42 Un método para inhibir la formación de trombosis en la sangre que comprende adicionar a la sangre una cantidad terapeútica efectiva de una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 38 y 39

43 Un método para tratar y prevenir el tromboembolismo venoso y la embolia pulmonar en los mamíferos que comprende administrar al mamífero una cantidad terapeútica efectiva de una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 38 y 39

44 Un método para tratar o prevenir la trombosis venosa profunda en un mamífero que comprende en administrar al mamífero la cantidad terapeútica efectiva de una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 38 y 39

45 Un método para tratar o prevenir el tromboembolismo cardiogénico en un mamífero que comprende en administrar al mamífero una cantidad terapeutica efectiva de una composición de cualquiera de ls Reivindicaciones 38 y 39

46 Un método para tratar o prevenir el infarto por tromboembolismo

en humanos y otros mamíferos que comprende

en administrar al mamífero una cantidad terapeútica efectiva de una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 38 y 39

47 Un método para tratar o prevenir la trombosis asociada con el cancer y la quimioterapia del cancer en humanos y otros mamíferos que comprende en administrar al mamífero la cantidad terapeútica efectiva de una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 38 y 39

48 Un método para el tratamiento o prevención de la angina inestable en los humanos y otros mamíferos que comprende en administrar al mamífero una cantidad terapeutica efectiva de una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 38 y 39

49 Un método para inhibir la formación de trombosis en la sangre que comprende adicionar a la sangre una cantidad terapeútica efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 37 con una cantidad terapeútica efectiva de receptor antagonista fibrinogen

50 La utilización de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaiones 1 a 37, o una sal farmaceuticamente aceptable allí, en la fabricación de medicamentos para inhibir la formación de trombosis, tratando la formación de trombosis, o previniendo la formacion de una trombosis en un mamifero

Arilo policiclico y pirazinonas de heteroarilo sustituidos útiles para la inhibicion selectiva de la cascada de coagulación

Extracto

La invencion se relaciona con los compuestos de arilo policiclico y pirazinona utiles como inhibidores de las proteasas de serina de la cascada de coagulacion y los compuestos, composiciones y metodos en la terapia anticoagulante para el tratamiento y prevención de una variedad de estados trombotico, incluyendo enfermedades cerebrovasculares y de arteria coronaria

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion [illegible]
Fecha: Fecha (AMD): 2003-05-09 16 52 44 Folios: 470
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2005 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2 3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

452

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-39628 .

Fecha: 30 de Mayo del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1973, del folio 1363 al folio 1366 del libro de Protocolo Nº 7 , obra el poder Nº 300 conferido por MONSANTO COMPANY domiciliado(a) en St. louis - Missouri E U.A

[illegible] Y/O RAFAEL BERNAL SALAMANCA, CAMILO BRIGARD, CARLOS URRUTIA

Representante en Santafé de Bogotá D C. El mismo

Facultad para desistir Si

Revisado

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá D C - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-39628

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI [X] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a)

SI [X] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344, literal g) del art. 4 del Decreto 117/94)

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 002 del 4 de enero del 2000)

SI [ ] NO [X] EXTEMPORANEAMENTE [ ] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris

SI [ ] NO [ ] NO APLICABLE [X] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional

SI [ ] NO [ ] NO APLICABLE [X] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris, Concepto 5 de enero de 1999 S I C)

SI [X] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI [X] NO [ ] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [X] NO [ ] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D C , 30 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá D C Colombia

EXAMEN DE FORMA

Radicacion no 0-39628

Concepto Técnico no 1402 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/495

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a)
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
SI [X] NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b)
SI [ ] NO [X]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c)
SI [ ] NO [X]	Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 del 94)
SI [X] NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
SI [ ] NO [X]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art 13-d)
SI [ ] NO [X]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94
SI [ ] NO [X]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto 117 /94
SI [ ] NO [X]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
SI [ ] NO [X]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D C, Agosto 28 /00

EXAMINADOR TECNICO
Código 202010

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1402

EXPEDIENTE Nº 0-39628 IPC A61K 31/495

Revisar y corregir el texto de la solicitud, ya que la redacción no es clara y se presta para confusión Además, debe tenerse en cuenta que todos los términos deben encontrarse en español

En el capítulo descriptivo (folio 83) debe establecerse claramente a que corresponde R^{12}

Revisar y corregir las figuras que aparecen en la solicitud, ya que algunas presentan enlaces, letras y/o radicales que no son nítidos y se prestan para confusión

Debe revisarse tanto el capítulo descriptivo como el reivindicatorio, ya que al compararlos se presentan algunas incongruencias que se prestan para confusión, como por ejemplo, las siguientes
- En la reivindicación 1, en la fórmula (V) aparece el radical R^{53} , y en el capítulo descriptivo (folio 83) aparece en su lugar R^{33} Adicionalmente, en dicha reivindicación no se establecen valores para R^{53}
- En el capítulo descriptivo (folio 84) se establece "R_{19} y R es Q" y en la reivindicación 1 (folio 359) aparece en su lugar "R^{16} y R^{19} sea Q^{6} "
-En el capítulo descriptivo (folio 84) se establece "un carbono de anillo o un átomo de nitrógeno y a cuatro átomos del punto de unión y adyacentes a la posición R^{10} puede sustituirse por R^{11} pueden sustituirse por R^{34}" y en la reivindicación 1 se indica "un carbono de anillo o tres átomos de nitrógeno del punto de unión y adyacente a la posición R^{10} es opcionalmente sustituido por R^{11} es opcionalmente sustituido por R^{34} "

En el capítulo reivindicatorio se debe corregir técnicamente el término "hidrido"

Debe tenerse en cuenta que los términos "mas bajo" e "inferior", no permiten precisar técnicamente el alcance de la invención, ya que por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece "alquilamino mas bajo", o cuando en la reivindicación 9 se indica "alquilamino inferior", no puede especificarse claramente el numero de carbonos que tiene el grupo químico

En la reivindicación 5 debe aparecer la estructura del compuesto que se desea proteger cuando se establece "El compuesto como se menciona en la reivindicación 4 tiene la Fórmula una sal farmacéuticamente aceptable de este"

No es claro lo que se desea indicar cuando se establece "o una sal farmacéuticamente aceptada aquí" que aparece por ejemplo en la reivindicación 19 Por este motivo, debe corregirse dicho término

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia Por este motivo, la reivindicación 50 debe modificarse de forma tal que no se reivindique la utilización de un compuesto de la invención, sino el compuesto como tal

Al corregir las reivindicaciones, debe adjuntarse nuevo capítulo reivindicatorio

Adjuntar el arte final de la figura característica (compuesto de la invención) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm

Adjuntar la tarjeta para el archivo temático y el extracto para publicación

Bogotá D C , 28 de agosto de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q F Cód 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

677

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-39628

AUTO 1934

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería al Doctor RAMIRO CASTRO DUQUE como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO TERCERO Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D C , a los 05 SEP 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C 07 SET. 2000 **notificado por anotación en estado de esta misma fecha**

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SÍ____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá D C - Colombia