

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

755

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-010701-00004-0000

Fecha: 2007-10-28 17:00:00 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTABILIDAD Eje: 379 FASENACIONALII
Aut: 538 PLIEGION Folios: 513

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ARENA PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "ARIL Y HETEROARIL
DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES DEL
METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO".-Clase C07D
487/04.-Expediente número 06-010.701.-

1. Me refiero a mi memorial de 10 de Mayo de 2006.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **578** de 31 de Julio de 2007, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. De otro modo, por medio del presente memorial, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar, en forma voluntaria, una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplazan a los originalmente presentados y en los que se han realizado los siguientes cambios:
 - (a) Modificaciones en la descripción que se señalan a continuación:
 - Se renombró el compuesto A45 de la página 125 de la descripción, que fue inicialmente nombrado de forma incorrecta como

(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-íloxi]-piperidin-1-il}-metanona

a la forma correcta:

ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-(2-metanosulfonil-etil)-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico.

La anterior modificación presenta adecuado sustento en el hecho de que el nombre correcto de la estructura química denominada "A45", que aparece en la tabla de la página 125 de la descripción originalmente presentada es "ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-(2-metanosulfonil-etil)-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico" y no (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona.

(b) Modificaciones en el capítulo reivindicatorio que se describen a continuación:

- Las reivindicaciones 31, 66 a 98 y 114 a 116 fueron canceladas.
- Se adicionaron las nuevas reivindicaciones 2, 3, y 4. La materia revelada en estas reivindicaciones corresponde a lo descrito en la reivindicación 31 originalmente presentada que fue cancelada.
- Se agregó la nueva reivindicación 34. Esta reivindicación encuentra soporte en las páginas 45 y 67 de la descripción.
- Inmediatamente después de la reivindicación 40 (reivindicación 37 originalmente presentada) se adicionaron las nuevas reivindicaciones 41, 42 y 43. Estas reivindicaciones corresponden a la reivindicación 66 originalmente presentada que fue cancelada, y encuentran soporte en las páginas 87 a 91 de la descripción.
- Se adicionó la nueva reivindicación 72 (reivindicación 65 originalmente presentada). Esta reivindicación encuentra soporte en las páginas 45 y 67 de la descripción.
- En la reivindicación 1 se eliminó la definición del término R_8 para mayor claridad en el texto, ya que el mismo no fue relacionado anteriormente dentro de la lista de sustituyentes para las variables

mencionadas. En esta misma reivindicación se eliminó el término hidrógeno de la definición de R₂₄.

- Las reivindicaciones 19 y 20 (reivindicaciones 16 y 17 originalmente presentadas) fueron modificadas para excluir el término hidrógeno de la definición de R₂₄.
- En la reivindicación 35 (reivindicación 32 originalmente presentada) la frase: "Q es O, S, S(O), S(O)₂, NH", fue modificada al insertar el término "o" antes del grupo NH con el fin de aclarar el contexto de la misma.
- En la reivindicación 40 (reivindicación 37 originalmente presentada) se eliminó la definición del término R₈ debido a que este término no está relacionado previamente en la lista de sustituyentes para las variables mencionadas en dicha reivindicación.
- En la reivindicación 73 (reivindicación 99 originalmente presentada) se cancelaron los siguientes compuestos:

1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (página 441, línea 5 del texto original);

(6-ciclobutilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (página 449, línea 17 del texto original);

{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[5-(2-metil-pirrolodin-1-ilmetil)-piridin-3-il]metanona (página 450, línea 19 del texto original);

isopropil éster el ácido 4-(1-{4-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperzin-1-il]-2-metil-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (página 454, línea 13 del texto original);

isopropil éster el ácido 4-[1-(4-ciclopropilamino-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

(página 454, línea 17 del texto original);

isopropil éster el ácido 4-(1-{4-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperzin-1-il]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico
(página 455, línea 1 del texto original);

- En la reivindicación 73 (reivindicación 99 originalmente presentada) se eliminó el siguiente compuesto:

(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
(página 443, línea 5 del texto original);

- En la reivindicación 73 (reivindicación 99 originalmente presentada) se agregó el siguiente compuesto:
- ter-butil éster el ácido 4-(1-(4-(2-metansulfonil-etil)-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico.

Este compuesto presenta adecuado sustento en la estructura química "A45" que aparece en la tabla de la página 125 de la descripción originalmente presentada.

- En la reivindicación 73 se agregaron adicionalmente dos compuestos que se omitieron involuntariamente. Los compuestos adicionados corresponden a los compuestos A229 y A230 y encuentran soporte en la página 151 de la descripción originalmente presentada. Estos compuestos son los siguientes:

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[(2-fluoro-4-isopropilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

- En la reivindicación 85 se cancelaron los siguientes compuestos:

ter-butil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
(página 472, línea 1 del texto original);

[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina
(página 473, línea 23 del texto original);

Finalmente, en vista de las modificaciones arriba mencionadas, el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta junto a éste memorial y que comprende 116 reivindicaciones, fue adecuadamente re-enumerado.

De manera especial, me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, toda vez que las mismas solamente obedecen a aclarar la descripción y limitar aún más el alcance del capítulo reivindicatorio, y a subsanar algunos errores evidentes ocurridos durante la preparación del texto final que fue originalmente presentado.

4. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de correcciones y modificaciones;
- (b) Recibo número 07-104.275, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (c) Recibo número 07-99.281, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa; y
- (d) Copia de la nueva descripción y del nuevo capítulo reivindicatorio que reemplazan a los documentos originalmente presentados con la solicitud de 3 de Febrero de 2006, en los cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

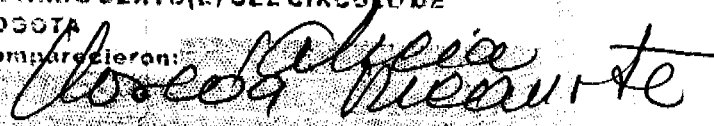
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

NOTARIA
SEXTA
BOGOTÁ, D.C.

5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
Bogotá, D.C. 21 DIC 2007
Ante mí PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO SEXTO(E) DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ
Comparecieron: 
quien (es) exhibió(ron) la(s) C.C.
39.690.713
y declararon que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia y se imprime
huella dactilar.

NOTARIA
SEXTA
BOGOTÁ, D.C.



ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARRAJAS
Notario Sexto del Círculo de Bogotá

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**,
sociedad existente y organizada de conformidad con
las leyes del Estado de Delaware, USA.

Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive San Diego,
California 92121, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: San Diego, Estado de California, USA.

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED A RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá,
Colombia

Teléfono: 3 264270

Fax: 2 126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.690.713 TP 53.215

④

Número de expediente:

06-010.701

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada modificaciones voluntarias a la
descripcipon y al capítulo reivindicatorio.

⑥

Comprobante de pago No. 07 - 104.275

Fecha 24-12-2007

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA

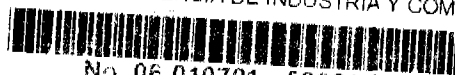


C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

762

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-010701-00064-0000

Fecha: 2007-12-24 17:21:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTELIYII Eje 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios: 513

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,275
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72074879	24/12/2007	1,770,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Superintendencia de Industria y Comercio
Sede: Bogotá, D.C.
Calle 100 No. 100-100
Teléfono: (01) 227 4000
Fax: (01) 227 4001
E-mail: atencion@superindustrial.gov.co
Web: www.superindustrial.gov.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 99,281
FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72074914	05/12/2007	1,994,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	202,000.00
		TOTAL :	\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES
DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a ciertos aril y heteroaril derivados fusionados, que son moduladores del metabolismo de la glucosa. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos y sus complicaciones, tales como diabetes y obesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes mellitus es una enfermedad severa que afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo. En los Estados Unidos hay más de 12 millones de diabéticos, con 600.000 casos nuevos diagnosticados por año.

Diabetes mellitus es un término diagnóstico para un grupo de trastornos que se caracterizan por la presencia de homeostasis anormal de la glucosa, por lo que aumenta la glucemia. Hay muchos tipos de diabetes, pero las dos más comunes son la Tipo I (también denominada diabetes mellitus insulino dependiente o IDDM) y la Tipo II (también denominada diabetes mellitus no insulino dependiente, o NIDDM).

La etiología de los distintos tipos de diabetes no es igual; sin embargo, cualquier individuo con diabetes tiene dos cosas en común: producción excesiva de glucosa por el hígado y escasa o nula actividad para trasladar la glucosa desde la sangre hacia las células, donde se transforma en el principal combustible del organismo.

211285 Las personas que no sufren diabetes dependen de la insulina, una hormona elaborada en el páncreas, para trasladar la glucosa desde la sangre hacia las células del organismo. Pero las personas que padecen diabetes no

producen insulina o no pueden usar eficientemente la insulina que producen; en consecuencia, no pueden ingresar la glucosa en sus células. La glucosa se acumula en la sangre y crea una condición patológica denominada hiperglucemia, y con el transcurrir del tiempo puede causar severos problemas de salud.

La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. El síndrome metabólico, en general caracterizado por hiperglucemia, comprende alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas causadas por ausencia o marcada disminución de la insulina, y/o acción ineficaz de la insulina. El síndrome vascular consiste en anomalías de los vasos sanguíneos que causan complicaciones cardiovasculares, retinianos y renales. Las anomalías de los sistemas nerviosos periférico y autónomo también son parte del síndrome diabético.

Las personas con IDDM, que representan aproximadamente del 5% al 10% de los que padecen diabetes, no producen insulina, por lo que se deben inyectar insulina para mantener la normalidad de los niveles de glucemia. IDDM se caracteriza por la producción de niveles bajos o indetectables de insulina endógena, causada por la destrucción de las células beta del páncreas productoras de insulina; esta característica permite distinguir con mayor facilidad entre IDDM y NIDDM. IDDM, en un principio denominada diabetes de inicio juvenil, afecta por igual a jóvenes y adultos mayores.

Aproximadamente el 90 a 95% de las personas con diabetes tienen la Tipo II (o NIDDM). Los sujetos con NIDDM producen insulina, pero las células de su organismo son resistentes a la hormona: sus células no responden en forma adecuada, por lo que la glucosa se acumula en la sangre. NIDDM se caracteriza por una disparidad relativa entre la producción endógena de insulina y los requerimientos de insulina, lo que conduce a un aumento de los niveles de glucosa en la sangre. En contraste con IDDM, siempre hay algo de producción

endógena de insulina en NIDDM; muchos pacientes con NIDDM tienen niveles de insulina en sangre normales o incluso elevados, mientras que otros pacientes con NIDDM presentan una producción inadecuada de insulina (Rotwein, R. et al. *N.Engl. J. Med.* 308, 65-71 (1983)). La mayoría de las personas con diagnóstico de NIDDM tienen 30 o más años de edad, y la mitad del total de los casos nuevos tienen 55 años o más. En comparación con personas de raza blanca o asiáticos, NIDDM es más común entre indios americanos, afroamericanos, personas de ascendencia latina y personas con antecedentes hispánicos. Además, el comienzo puede ser insidioso o incluso inaparente, desde el punto de vista clínico, lo que dificulta el diagnóstico.

La lesión patógena primaria en NIDDM es difícil de determinar. Muchos autores han sugerido que el proceso inicial es la resistencia primaria de los tejidos periféricos a la insulina. Este punto de vista es avalado por estudios epidemiológicos genéticos. De modo similar, se ha argumentado que las anomalías de secreción de insulina constituyen el defecto primario en NIDDM. Es probable que ambos fenómenos sean importantes contribuyentes al proceso patológico (Rimoin, D.L., et al. Emery y Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3ª ed. I:1401-1402 (1996)).

Muchas personas con NIDDM llevan estilos de vida sedentarios y son obesos; pesan aproximadamente 20% más del peso recomendado para su altura y constitución física. Además, la obesidad se caracteriza por la presencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, una característica compartida con NIDDM, hipertensión y aterosclerosis.

La obesidad y la diabetes se encuentran entre los problemas de salud humana más comunes en las sociedades industrializadas. En los países industrializados, un tercio de la población tiene al menos un 20% de sobrepeso. En los Estados Unidos, el porcentaje de obesos ha incrementado desde el 25%

hacia fines de la década de 1970, hasta el 33% a comienzos de la década de 1990. La obesidad es uno de los más importantes factores de riesgo de NIDDM. Las definiciones de obesidad difieren, pero en general se considera obesa una persona que pesa al menos un 20% más que el peso recomendado para su altura y constitución. El riesgo de desarrollar NIDDM se triplica en personas con un 30% de sobrepeso, y las tres cuartas partes de los pacientes con NIDDM tienen sobrepeso.

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto de energía, y muestra una elevada correlación con la resistencia a la insulina y la diabetes en animales de experimentación y humanos. No obstante, se desconocen los mecanismos moleculares que intervienen en los síndromes de obesidad y diabetes. Durante el desarrollo temprano de la obesidad, el aumento de la secreción de insulina equilibra la resistencia a la insulina y protege al paciente de la hiperglucemia (Le Stunff, et al. *Diabetes* 43, 696-702 (1989)). Sin embargo, tras varias décadas, la función de las células beta se deteriora y se desarrolla diabetes no insulino dependiente en aproximadamente el 20% de la población obesa (Pederson, P. *Diab. Metab. Rev.* 5, 505-509 (1989)) y (Brancati, F. L., et al., *Arch. Intern. Med.* 159, 957-963 (1999)). Debido a su elevada prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad ha pasado a ser uno de los principales factores de riesgo de NIDDM (Hill, J. O., et al., *Science* 280, 1371-1374 (1998)). Sin embargo, aún se desconocen los factores que predisponen a una fracción de los pacientes a las alteraciones de la secreción de insulina en respuesta a la acumulación de grasas.

En general, el hecho de que alguien sea calificado como excedido de peso u obeso se determina en base al índice de masa corporal (IMC), que se calcula mediante la división del peso corporal (kg) por el cuadrado de la altura (m^2). Así, las unidades de IMC son kg/m^2 y es posible calcular el rango de IMC asociado

con mínima mortalidad en cada década de vida. El sobrepeso se define como un IMC en el rango de 25-30 kg/m², y la obesidad, por un rango de IMC superior a 30 kg/m² (véase la TABLA a continuación). Entre los problemas que plantea esta definición se presenta el hecho de que no tiene en cuenta la proporción de masa corporal muscular en relación con la grasa (tejido adiposo). Para considerarlo, también se puede definir la obesidad en base al contenido de grasa corporal: superior al 25% y el 30% en varones y mujeres, respectivamente.

CLASIFICACIÓN DEL PESO SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

IMC	CLASIFICACIÓN
< 18,5	Peso insuficiente
18,5-24,9	Normal
25,0-29,9	Sobrepeso
30,0-34,9	Obesidad (Clase I)
35,0-39,9	Obesidad (Clase II)
>40	Obesidad extrema (Clase III)

A medida que aumenta el IMC se incrementa el riesgo de muerte por diversas causas, con independencia de otros factores de riesgo. Las enfermedades más comunes con obesidad son las enfermedades cardiovasculares (en particular hipertensión), diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), enfermedades de la vesícula biliar (en particular cáncer) y enfermedades de la reproducción. Las investigaciones han demostrado que incluso una modesta reducción del peso corporal puede corresponderse con una reducción significativa del riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria.

Entre los compuestos comercializados como agentes antiobesidad se incluyen Orlistat (XENICALTM) y Sibutramina. Orlistat (un inhibidor de lipasas) inhibe directamente la absorción de grasas y tiende a producir una elevada

incidencia de efectos secundarios desagradables (aunque relativamente inocuos) tales como diarrea. Sibutramina (un inhibidor mixto de la recaptación de 5-HT/noradrenalina) puede aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca en algunos pacientes. Se ha informado que los inhibidores de la liberación/recaptación de serotonina fenfluramina (PondiminTM) y dexfenfluramina (ReduxTM) disminuyen la ingesta de alimentos y el peso corporal durante un periodo prolongado (superior a los 6 meses). Sin embargo, ambos productos fueron retirados tras la presentación de informes sobre evidencias preliminares de anomalías valvulares asociadas a su uso. En consecuencia, existe la necesidad de desarrollar un agente antiobesidad más seguro.

La obesidad también aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Entre las principales complicaciones cardiovasculares inducidas por la obesidad se cuentan la insuficiencia coronaria, la enfermedad ateromatosa y la insuficiencia cardíaca. Se estima que si toda la población tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria disminuiría en un 25%, y el riesgo de insuficiencia cardíaca y de accidentes cerebrovasculares en un 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se duplica en personas de menos de 50 años con 30% de sobrepeso. El paciente diabético se enfrenta a una expectativa de vida reducida en un 30%. Después de los 45 años, las personas con diabetes tienen unas tres veces más probabilidades de presentar cardiopatías significativas, respecto de las personas no diabéticas, y hasta cinco veces mayor probabilidad de accidente vascular. Estos hallazgos destacan las interrelaciones entre los factores de riesgo de NIDDM y la enfermedad cardíaca coronaria, y el valor potencial de un enfoque integrado para la prevención de estas condiciones, sobre la base de la prevención de la obesidad (Perry, I. J., et al., *BMJ* 310, 560-564 (1995)).

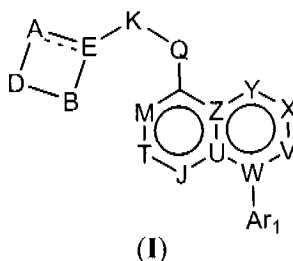
También se ha relacionado la diabetes con el desarrollo de enfermedades renales y oculares, y con problemas del sistema nervioso. Las enfermedades

renales, o nefropatías, ocurren cuando el "mecanismo de filtrado" se lesiona y las proteínas filtran a la orina en cantidades excesivas, hasta que finalmente se produce la insuficiencia renal. La diabetes también es una de las principales causas de lesión de la retina, en la parte posterior del ojo, y aumento del riesgo de cataratas y glaucoma. Por último, la diabetes se asocia a lesiones nerviosas, en especial en las piernas y los pies, que interfieren con la capacidad de sentir dolor, y contribuyen a la aparición de infecciones severas. En conjunto, las complicaciones diabéticas son una de las principales causas de muerte en el país.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que se unen y modulan la actividad de un GPCR denominado **RUP3** en la presente, y sus consecuentes usos. Tal como se usa en la presente, el término **RUP3** incluye las secuencias humanas que se encuentran en los números de acceso de GeneBank XM_066873 y AY288416, y las variantes alélicas naturales, los ortólogos de mamíferos y sus mutantes por recombinación. Se provee un **RUP3** humano de preferencia para uso en búsquedas y pruebas de los compuestos de la invención en la secuencia nucleotídica de Sec. ID.No:1 y la correspondiente secuencia de aminoácidos de Sec. ID.No:2.

Un aspecto de presente invención abarca ciertos aril y heteroaril derivados fusionados, como se muestra en la Fórmula (I):



o una sal, hidrato o solvato de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), S(O)₂, CR₁R₂ o N-R₂, donde R₁ se selecciona del grupo formado por H, alquil C_{1-8} , alcoxi C_{1-4} , halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR₃, donde R₃ es H o alquilo C_{1-8} ;

- - - es un enlace simple cuando E es N o CR₃, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileo C_{3-6} o alquileo C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por C_{1-3} alquilo, alcoxi C_{1-4} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR₄, O, S, S(O) o S(O)₂, donde R₄ es H o alquilo C_{1-8} y el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con dialquilamina C_{2-8} ;

T es N o CR₅;

M es N o CR₆;

J es N o CR₇;

U es C o N;

V es N, CR₈ o V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR₉ o NR₁₁;

Y es O, S, N, CR₁₀ o NR₁₂;

Z es C o N;

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5} , alquenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquinil C_{2-6} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} ,

alquilsulfonil C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carboxamida, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₈, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₁₋₄, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxiloamino y nitro;

R₁₁ y R₁₂ se seleccionan cada uno independientemente de alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₈, alquinilo C₂₋₆ o C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₁₋₄, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxiloamino y nitro.

Ar₁ es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, y R₁₇; donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilo C₁₋₅, acilsulfonamida C₁₋₆, aciloxi C₁₋₅, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈,

alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, heterocíclico, oxi-heterocíclico, heterocíclico-sulfonilo, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C₄₋₇, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde acilo C₁₋₅, acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilsulfonilo, carbamimidoilo, dialquilamino C₂₋₆, heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, guanidilo, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonoxi, donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; o

R₁₃ es un grupo de Fórmula (A):



“p” y “r” son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

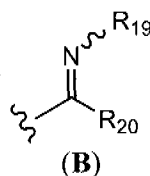
R₁₄, R₁₅, R₁₆, y R₁₇ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₆, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, hidroxilo y nitro; o

R₂ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₈, alquinilo C₂₋₆, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde alquilo C₁₋₈, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄,

alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-heteroalquilenos C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroalquilenos C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R₂ es -Ar₂-Ar₃ donde Ar₂ y Ar₃ son cada uno independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, hidroxil y nitro; o

R₂ es un grupo de Fórmula (B):

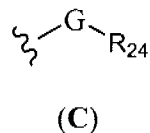


donde:

R₁₉ es H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo u OR₂₁; y R₂₀ es F, Cl, Br, CN o NR₂₂R₂₃; donde R₂₁ es H, alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₇, y R₂₂ y R₂₃ son independientemente H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



donde:

G es:

i) $-C(O)-$, $-C(O)NR_{25}-$, $-NR_{25}C(O)-$, $-NR_{25}-$, $-NR_{25}C(O)O-$, $-OC(O)NR_{25}-$, $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)-$, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{25}-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-CR_{25}R_{26}-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o un enlace cuando D es CR_2R_3 , o

ii) $-CR_{25}R_{26}C(O)-$, $-C(O)-$, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$, $-C(O)NR_{25}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{25}-$, $-C(S)O-$, $-CR_{25}R_{26}-$, $-S(O)_2-$, o un enlace cuando D es NR_2 ,

donde R_{25} , R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8} ; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alquenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-6} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , dialquilamino C_{2-6} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquiltiocarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} , alquiltioureilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente

sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo; siempre que Z y U no sean ambos N.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo en un individuo, que comprende la administración al individuo necesitado de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para disminuir la ingesta de alimentos por un individuo, que comprende la administración al individuo que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para inducir saciedad en un individuo, que comprenden la administración al individuo que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para controlar o disminuir el aumento de peso de un individuo, que comprenden la administración

al individuo que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, el compuesto es un agonista del receptor **RUP3**. En algunas realizaciones, la modulación del receptor **RUP3** es el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** reduce la ingesta de alimentos por parte del individuo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** induce saciedad en el individuo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** controla o reduce el aumento de peso en el individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento a fin de usarlo en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento a fin de usarlo para disminuir la ingesta de alimentos en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento a fin de usarlo para inducir saciedad en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento a fin de usarlo en el control o la reducción del aumento de peso en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para usarlo en un método para el tratamiento de un cuerpo humano o animal, como terapéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para usarlo en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal, como terapéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usarlo en un método para disminuir la ingesta de alimentos por un cuerpo humano o animal, como terapéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usarlo en un método para inducir saciedad en un cuerpo humano o animal, como terapéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usarlo en un método para controlar o reducir el aumento de peso de un cuerpo humano o animal, como terapéutica.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a métodos donde el humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de

aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45

En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un humano.

En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes idiopática tipo 1 (Tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes tipo 2 de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio juvenil (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, cardiopatías coronarias, accidente cerebrovascular isquémico, restenosis tras angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (p.ej. necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia posprandial, afecciones por intolerancia a la glucosa (IGT), afecciones de intolerancia a la glucosa plasmática en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, cardiopatía coronaria, angina pectoris, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, crisis isquémicas transitorias, accidentes vasculares, restenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a insulina, insuficiencia metabólica de la glucosa, afecciones por intolerancia a la glucosa, afecciones por intolerancia a la glucosa plasmática en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y el tejido conectivo, ulceraciones del pie y colitis ulcerativa, disfunción endotelial y deterioro de la adaptabilidad vascular.

En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperglucemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es síndrome X.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para producir una composición farmacéutica que comprende agregar al menos un compuesto, tal como se describe en la presente, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Esta solicitud se refiere a dos solicitudes de patentes provisionales de los Estados Unidos, Actas Nos. 60/487.443, presentada el 14 de julio de 2003; y 60/510.644, presentada el 10 de octubre de 2003, ambas incorporadas en su totalidad como referencia.

El solicitante se reservan el derecho de excluir cualquiera de los compuestos de cualquiera de las realizaciones de la invención. El solicitante se reserva además el derecho de excluir cualquier enfermedad, afección o trastorno de cualquiera de las realizaciones de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1A** muestra el análisis por RT-PCR de la expresión de **RUP3** en tejidos humanos. Se analizó un total de veintidós (22) tejidos humanos.

La **Figura 1B** muestra el análisis por cADN Dot-Blot de la expresión de **RUP3** en tejidos humanos.

La **Figura 1C** muestra el análisis por RT-PCR de la expresión de **RUP3** con islotes de Langerhans pancreáticos humanos aislados.

La **Figura 1D** muestra el análisis de la expresión de **RUP3** por cADN de origen murino por RT-PCR.

La **Figura 2A** muestra un anticuerpo policlonal anti-**RUP3** preparado en conejos.

La **Figura 2B** muestra la expresión de **RUP3** en células pancreáticas beta productoras de insulina.

La **Figura 3** muestra actividades funcionales *in vitro* de **RUP3**.

La **Figura 4** muestra un blot de ARN de **RUP3**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

La bibliografía científica que se ha desarrollado alrededor de los receptores ha adoptado varios términos para referirse a los ligandos con diversos efectos sobre los receptores. A los fines de claridad y consistencia, se usarán las siguientes definiciones en todo este documento de patente.

AGONISTAS significa estructuras que interactúan con el receptor y lo activan, por ejemplo el receptor **RUP3**, e inician una respuesta fisiológica y farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando las estructuras activan la respuesta intracelular después de unirse al receptor, o incentivan la unión de GTP a las membranas.

ABREVIATURAS DE AMINOÁCIDOS Las usadas en la presente se establecen en la TABLA 1:

TABLA 1		
ALANINA	ALA	A

ARGININA	ARG	R
ASPARAGINA	ASN	N
ÁCIDO ASPÁRTICO	ASP	D
CISTEÍNA	CYS	C
ÁCIDO GLUTÁMICO	GLU	E
GLUTAMINA	GLN	Q
GLICINA	GLY	G
HISTIDINA	HIS	H
ISOLEUCINA	ILE	I
LEUCINA	LEU	L
LISINA	LYS	K
METIONINA	MET	M
FENILALANINA	PHE	F
PROLINA	PRO	P
SERINA	SER	S
TREONINA	THR	T
TRIPTOFANO	TRP	W
TIROSINA	TYR	Y
VALINA	VAL	V
ALANINA	ALA	A

Se entiende que el término **ANTAGONISTAS** significa estructuras que se unen competitivamente con el receptor en los mismos sitios que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, por lo que pueden inhibir las respuestas intracelulares de los agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no

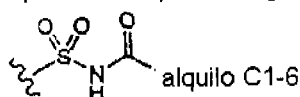
disminuyen la respuesta basal intracelular en ausencia de un agonista o agonista parcial.

GRUPO, RESTO O RADICAL QUÍMICO:

El término "**acilo C₁₋₅**" denota un radical alquilo C₁₋₅ adosado a un carbonilo, donde la definición de alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente; entre algunos ejemplos se incluyen, sin limitaciones, acetilo, propionilo, n-butanoilo, *iso*-butanoilo, sec-butanoilo, t-butanoilo (es decir, pivaloilo), pentanoilo y similares.

El término "**aciloxi C₁₋₅**" denota un radical acilo adosado a un átomo de oxígeno, donde el acilo tiene la misma definición que la descrita en la presente; entre algunos ejemplos se incluyen, sin limitaciones, acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi, sec-butanoiloxi, t-butanoiloxi y similares.

El término "**acilsulfonamida C₁₋₆**" se refiere a un acilo C₁₋₆ adosado directamente al nitrógeno de la sulfonamida, donde las definiciones de acilo C₁₋₆ y sulfonamida tienen el mismo significado descrito en la presente, y una acilsulfonamida C₁₋₆ se puede representar por la siguiente fórmula:



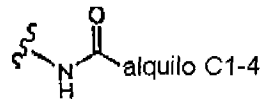
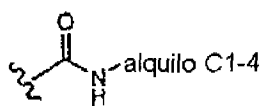
En algunas realizaciones de la presente invención acilsulfonamida es una acilsulfonamida C₁₋₅, en algunas realizaciones son acilsulfonamida C₁₋₄, en algunas realizaciones son acilsulfonamida C₁₋₃, y en algunas realizaciones son acilsulfonamida C₁₋₂. Entre los ejemplos de una acilsulfonamida se incluyen, sin limitaciones, acetilsulfamoilo [-S(=O)₂NHC(=O)Me], propionilsulfamoilo [-S(=O)₂NHC(=O)Et], isobutirilsulfamoilo, butirilsulfamoilo, 2-metil-butirilsulfamoilo, 3-metil-butirilsulfamoilo, 2,2-dimetil-propionilsulfamoilo, pentanoilsulfamoilo, 2-metil-pentanoilsulfamoilo, 3-metil-pentanoilsulfamoilo, 4-metil-pentanoilsulfamoilo, y similares.

El término "**alquenilo C₂₋₆**" denota un radical que contiene 2 a 6 carbonos donde al menos hay un doble enlace carbono-carbono, en algunas realizaciones son 2 a 4 carbonos, en algunas realizaciones son 2 a 3 carbonos, y en algunas realizaciones son 2 carbonos. Ambos isómeros *E* y *Z* se incluyen en el término "**alquenilo**." Además, el término "**alquenilo**" incluye dialquenilos y trialquenilos. En consecuencia, si hay más de un doble enlace, entonces los enlaces pueden ser todos *E* o *Z* o mezclas de *E* y *Z*. Entre los ejemplos de alquenilo se incluyen vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2,4-hexadienilo y similares.

El término "**alcoxi C₁₋₄**", tal como se usa en la presente, denota un radical alquilo, como se define en la presente, adosado directamente a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y similares.

El término "**alquilo C₁₋₈**" denota un radical carbonado lineal o ramificado que contiene 1 a 8 carbonos, en algunas realizaciones son 1 a 6 carbonos, en algunas realizaciones son 1 a 3 carbonos, y en algunas realizaciones son 1 o 2 carbonos. Entre los ejemplos de alquilo se incluyen, sin limitaciones, metilo etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 2-metilbutilo [es decir $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$], n-hexilo y similares.

El término "**alquilcarboxamido C₁₋₄**" o "**alquilcarboxamida C₁₋₄**" denota un único grupo alquilo C₁₋₄ adosado al nitrógeno de un grupo amida, donde alquilo tiene la misma definición que la que se encuentra en la presente. El alquilcarboxamido C₁₋₅ se puede representar como sigue:



Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-*n*-propilcarboxamida, *N*-iso-propilcarboxamida, *N*-*n*-butilcarboxamida, *N*-sec-butilcarboxamida, *N*-iso-butilcarboxamida, *N*-*t*-butilcarboxamida y similares.

El término "**alquileo C₁₋₃**" se refiere a un grupo carbonado lineal divalente C₁₋₃. En algunas realizaciones alquileo C₁₋₃ se refiere, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y similares. En algunas realizaciones, alquileo C₁₋₃ se refiere a -CH-, -CHCH₂-, -CHCH₂CH₂-, y similares, donde estos ejemplos se refieren generalmente a "A".

El término "**alquilsulfinilo C₁₋₄**" denota a un radical alquilo C₁₋₄ adosado a un radical sulfóxido de la fórmula: -S(O)- donde el radical alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, metilsulfinilo, etilsulfinilo *n*-propilsulfinilo iso-propilsulfinilo *n*-butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, iso-butilsulfinilo, *t*-butilo y similares.

El término "**alquilsulfonamida C₁₋₄**" se refiere a los grupos



donde alquilo C₁₋₄ tiene la misma definición que la que se describe en la presente.

El término "**alquilsulfonilo C₁₋₄**" denota un radical alquilo C₁₋₄ adosado a un radical sulfona con la fórmula: -S(O)₂- donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, *t*-butilo y similares.

El término "**alquiltio C₁₋₄**" denota un radical alquilo C₁₋₄ adosado a un sulfuro de la fórmula: -S- donde el radical alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones,

metilsulfanilo (es decir, $\text{CH}_3\text{S}-$), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, iso-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, iso-butilsulfanilo, t-butilo y similares.

El término "**alquiltiocarboxamida C_{1-4}** " denota una tioamida con las siguientes fórmulas:



donde alquilo C_{1-4} tiene la misma definición que se describe en la presente.

El término "**alquiltioureilo C_{1-4}** " denota el grupo de fórmula:

$-\text{NC}(\text{S})\text{N}-$ donde uno o ambos nitrógenos están sustituidos con iguales o distintos grupos alquilo C_{1-4} , y alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Entre los ejemplos de alquiltioureilo se incluye, sin limitaciones, $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $\text{NH}_2\text{C}(\text{S})\text{NCH}_3-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NCH}_3-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NCH}_3-$ y similares.

El término "**alquilureilo C_{1-4}** " denota el grupo de fórmula: $-\text{NC}(\text{O})\text{N}-$ donde uno o ambos nitrógenos son sustituidos con iguales o distintos grupos alquilo C_{1-4} , donde alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Entre los ejemplos de alquilureilo se incluyen, sin limitaciones, $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NCH}_3-$ y similares.

El término "**alquinilo C_{2-6}** " denota un radical que contiene 2 a 6 carbonos y al menos un triple enlace carbono-carbono, en algunas realizaciones son 2 a 4 carbonos, en algunas realizaciones son 2 a 3 carbonos y en algunas realizaciones tiene 2 carbonos. Entre los ejemplos de un alquinilo se incluyen, sin limitaciones, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares. El término "**alquinilo**" incluye diinos y triinos.

El término "**amino**" denota el grupo $-\text{NH}_2$.

El término "**alquilamino C₁₋₄**" denota un alquilo adosado a un radical amino donde el radical alquilo tiene el mismo significado que el descrito en la presente. Entre algunos ejemplos se incluyen, sin limitaciones, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, t-butilamino y similares. En algunas realizaciones son "**alquilamino C₁₋₂**."

El término "**arilo**" denota un radical de anillo aromático que contiene anillos de 6 a 10 carbonos. Entre los ejemplos se incluyen fenilo y naftilo.

El término "**arilalquilo**" define un alquileo C₁₋₄, tal como -CH₂-, -CH₂CH₂- y similares, que luego es sustituido con un grupo arilo. Entre los ejemplos de un "arilalquilo" se incluyen bencilo, fenetilen y similares.

El término "**arilcarboxamido**" denota un único grupo arilo adosado al nitrógeno de un grupo amida, donde arilo tiene la misma definición que la que se encuentra en la presente. El ejemplo es *N*-fenilcarboxamida.

El término "**arilureilo**" denota el grupo -NC(O)N- donde uno de los nitrógenos es sustituido con un arilo.

El término "**bencilo**" denota el grupo -CH₂C₆H₅.

El término "**carboalcoxi C₁₋₆**" se refiere a un éster alquilo C₁₋₆ de un ácido carboxílico, donde el grupo alquilo es como se define en la presente. En algunas realizaciones, el grupo carboalcoxi C₁₋₆ se une a un átomo de nitrógeno y juntos forman un grupo carbamato (p.ej., N-COO-alquilo C₁₋₆). En algunas realizaciones, el grupo carboalcoxi C₁₋₆ es un éster (p.ej., -COO-alquilo C₁₋₆). Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-iso-butoxi, carbo-t-butoxi, carbo-n-pentoxi, carbo-iso-pentoxi, carbo-t-pentoxi, carbo-neo-pentoxi, carbo-n-hexiloxi y similares.

El término "**carboxamida**" se refiere al grupo -CONH₂.

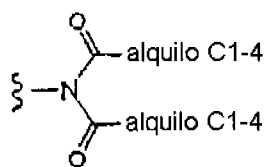
El término "**carboxi**" o "**carboxilo**" denota el grupo $-\text{CO}_2\text{H}$; también denominado grupo ácido carboxílico.

El término "**ciano**" denota el grupo $-\text{CN}$.

El término "**cicloalquenilo C₃₋₇**" denota un radical de anillo aromático que contiene anillos de 3 a 6 carbonos y al menos un doble enlace; en algunas realizaciones contiene 3 a 5 carbonos; en algunas realizaciones contiene 3 a 4 carbonos. Entre los ejemplos se incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "**cicloalquilo C₃₋₇**" denota un radical de anillo saturado que contiene 3 a 6 carbonos; en algunas realizaciones contiene 3 a 5 carbonos; en algunas realizaciones contiene 3 a 4 carbonos. Entre los ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

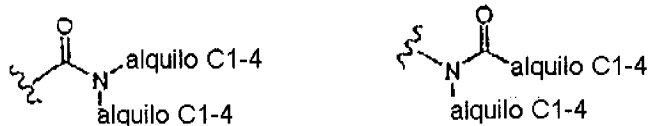
El término "**diacilamino C₄₋₈**" denota un grupo amino unido a dos grupos acilo definidos en la presente, donde los grupos acilo pueden ser iguales o diferentes, tales como:



Entre los ejemplos de diacilamino C₄₋₈ se incluyen, sin limitaciones, diacetilamino, dipropionilamino, acetilpropionilamino y similares.

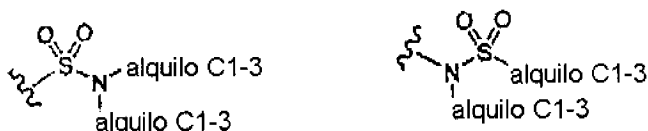
El término "**dialquilamino C₂₋₆**" denota un amino sustituido con dos radicales alquilo iguales o diferentes, donde el radical alquilo tiene igual definición a la descrita en la presente. Entre algunos ejemplos se incluyen, sin limitaciones, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares. Algunas realizaciones son "**dialquilamino C₂₋₄**."

El término **"dialquilcarboxamido C₁₋₄"** o **"dialquilcarboxamida C₁₋₄"** denota dos radicales alquilo, iguales o diferentes, adosados a un grupo amida, donde alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Un dialquilcarboxamido C₁₋₄ puede ser representado por los siguientes grupos:



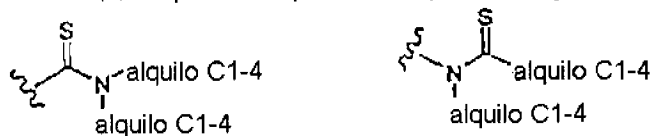
donde C₁₋₄ tiene la misma definición que se describe en la presente. Entre los ejemplos de una dialquilcarboxamida se incluyen, sin limitaciones, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida y similares.

El término **"dialquilsulfonamida C₂₋₆"** se refiere a uno de los siguientes grupos, que se muestran a continuación:



donde C₁₋₃ tiene la misma definición que se describe en la presente, por ejemplo, pero sin limitaciones, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo y similares.

El término **"dialquiltiocarboxamido C₂₋₆"** o **"dialquiltiocarboxamida C₂₋₆"** denota dos radicales alquilo iguales o diferentes, adosados a un grupo tioamida, donde alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Un dialquiltiocarboxamido C₁₋₄ se puede representar por los siguientes grupos:



Entre los ejemplos de dialquiltiocarboxamida se incluyen, sin limitaciones, *N,N*-dimetiltiocarboxamida, *N*-metil-*N*-etiltiocarboxamida y similares.

El término "**dialquilsulfonilamino C₂₋₆**" se refiere a un grupo amino unido a dos grupos alquilsulfonilo C₁₋₃ según se define en la presente.

El término "**etinileno**" se refiere al grupo con triple enlace carbono-carbono según se representa a continuación:



El término "**formilo**" se refiere al grupo -CHO.

El término "**haloalcoxi C₁₋₄**" denota un haloalquilo, según se define en la presente, directamente adosado a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

El término "**haloalquilo C₁₋₄**" denota un grupo alquilo C₁₋₄, definido en la presente, donde el alquilo está sustituido con un halógeno hasta estar totalmente sustituido, y un haloalquilo C₁₋₄ totalmente sustituido se puede representar por la fórmula C_nL_{2n+1}, donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3 o 4; cuando hay más de un halógeno presente, pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados del grupo formado por F, Cl, Br y I, de preferencia F. Entre los ejemplos de grupos haloalquilo C₁₋₄ se incluyen, sin limitaciones, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "**haloalquilcarboxamida C₁₋₄**" denota un grupo alquilcarboxamida, definido en la presente, donde el alquilo se sustituye con un halógeno hasta sustituirse totalmente, representado por la fórmula C_nL_{2n+1} donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3 o 4. Cuando hay más de un halógeno, pueden ser iguales o diferentes, y seleccionarse del grupo formado por F, Cl, Br y I, de preferencia F.

El término "**haloalquilsulfinilo C₁₋₄**" denota un radical haloalquilo adosado a un grupo sulfóxido de fórmula: -S(O)- donde el radical haloalquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin

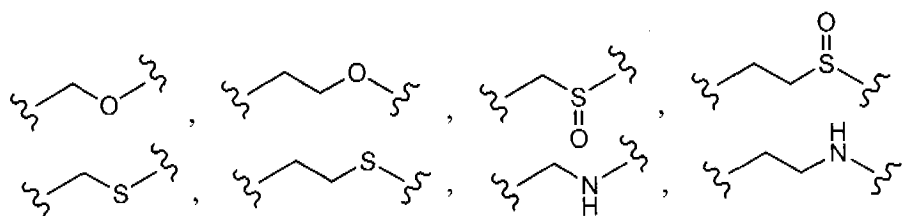
limitaciones, trifluorometilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo y similares.

El término "**haloalquilsulfonilo C₁₋₄**" denota un radical haloalquilo adosado a un grupo sulfona de la fórmula: $-S(O)_2-$ donde el haloalquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, trifluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo y similares.

El término "**haloalquiltio C₁₋₄**" denota un radical haloalquilo directamente adosado a un sulfuro, donde el haloalquilo tiene el mismo significado que el descrito en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, trifluorometiltio (es decir, CF_3S-), 1,1-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio y similares.

El término "**halógeno**" o "**halo**" denota un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "**heteroalquilenos C₁₋₂**" se refiere a un alquilenos C₁₋₂ unido a un heteroátomo seleccionado entre O, S, $S(O)$, $S(O)_2$ y NH. Algunos ejemplos representados incluyen, sin limitaciones, los grupos de las siguientes fórmulas:



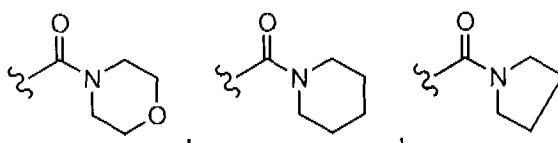
y similares.

El término "**heteroarilo**" denota un sistema anular aromático que puede ser un anillo simple, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados, donde al menos un anillo carbonado es reemplazado por un heteroátomo seleccionado, sin limitaciones, del grupo formado por O, S y N, donde el N puede estar opcionalmente sustituido con H, acilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen, sin limitaciones, piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolina, benzoxazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, isoquinolina, quinazolina,

quinoxalina y similares. En algunas realizaciones, el átomo heteroarilo es O, S, NH, entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, pirrol, indol y similares. Otros ejemplos incluyen, sin limitaciones, los de la TABLA 2A, TABLA 4 y similares.

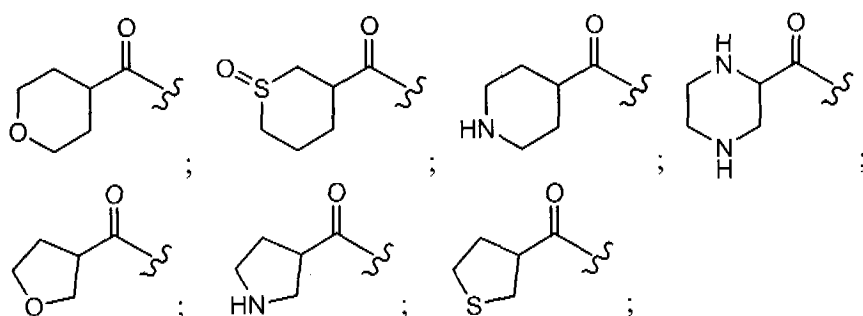
El término "**heterocíclico**" denota un anillo carbonado no aromático (es decir, cicloalquilo o cicloalquenilo, según se define en la presente) donde uno, dos o tres anillos carbonados son reemplazados por un heteroátomo seleccionado, sin limitaciones, del grupo formado por O, S, N, donde el N puede estar opcionalmente sustituido con H, acilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} y los átomos de carbono del anillo opcionalmente sustituidos con uno o dos oxo o un tiooxo, por lo que forma un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El grupo heterocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Entre los ejemplos de un grupo heterocíclico se incluyen, sin limitaciones aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperzin-1-ilo, piperzin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo y similares. Se muestran ejemplos adicionales de grupos heterocíclicos en las TABLAS 2B, 2C, 2D, 2E, 2F y 2G, *infra*.

El término "**carbonilo heterocíclico**" denota un grupo heterocíclico, como se define en la presente, directamente unido al carbono de un grupo carbonilo (es decir, $C=O$). En algunas realizaciones, un anillo de nitrógeno del grupo heterocíclico se une al grupo carbonilo para formar una amida. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones



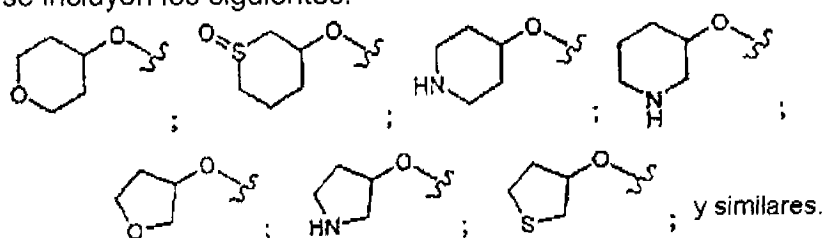
y similares.

En algunas realizaciones, un anillo carbonado se une al grupo carbonilo para formar un grupo cetona. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones,

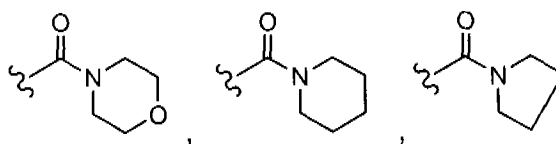


y similares.

El término "**oxi-heterocíclico**" se refiere a un grupo heterocíclico, como se define en la presente, directamente unido a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen los siguientes:

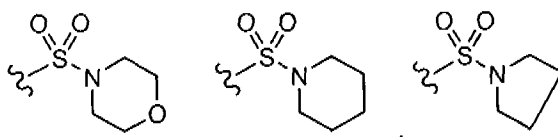


El término "**heterocíclicocarboxamido**" denota un grupo heterocíclico, según se define en la presente, con nitrógeno en el anillo, que se une directamente con el carbonilo para formar una amida. Entre los ejemplos se incluyen sin limitaciones:



y similares.

El término "**heterocíclicosulfonilo**" denota un grupo heterocíclico, como se define en la presente, con un nitrógeno en el anillo unido directamente con un nitrógeno en el anillo unido directamente a un grupo SO_2 para formar una sulfonamida. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones:



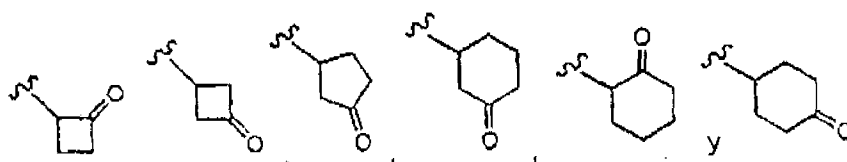
y similares.

El término "**hidroxilo**" se refiere al grupo -OH.

El término "**hidroxiloamino**" se refiere al grupo -NHOH.

El término "**nitro**" se refiere al grupo -NO₂.

El término "**oxocicloalquilo C₄₋₇**" se refiere a un cicloalquilo C₄₋₇, según se define en la presente, donde uno de los carbonos del anillo se reemplaza por un carbonilo. Entre los ejemplos de oxocicloalquilo C₄₋₇ se incluyen, sin limitaciones, 2-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclohexilo y similares y se representan por las siguientes estructuras respectivamente:

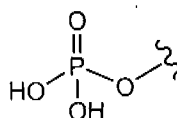


El término "**perfluoroalquilo**" denota el grupo de la fórmula -C_nF_{2n+1}; expresado de manera diferente, un perfluoroalquilo es un alquilo, según se define en la presente, donde el alquilo está totalmente sustituido con átomos de flúor y en consecuencia se considera un subtipo de haloalquilo. Entre los ejemplos de perfluoroalquilos se incluyen CF₃, CF₂CF₃, CF₂CF₂CF₃, CF(CF₃)₂, CF₂CF₂CF₂CF₃, CF₂CF(CF₃)₂, CF(CF₃)CF₂CF₃ y similares.

El término "**fenoxi**" se refiere al grupo C₆H₅O-.

El término "**fenilo**" se refiere al grupo C₆H₅-.

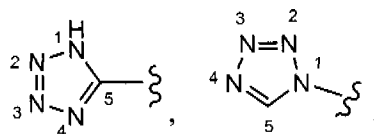
El término "**fosfonooxi**" se refiere a un grupo con la siguiente estructura química:



El término "**sulfonamida**" se refiere al grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

El término "**ácido sulfónico**" se refiere al grupo $-\text{SO}_3\text{H}$.

El término "**tetrazolilo**" se refiere al heteroarilo de cinco miembros de las siguientes fórmulas:



En algunas realizaciones, el grupo tetrazolilo está además sustituido en las posiciones 1 o 5 respectivamente, con un grupo seleccionado del grupo formado por alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} .

El término "**tiol**" denota el grupo $-\text{SH}$.

CODÓN significa un grupo de tres nucleótidos (o equivalentes a nucleótidos) que generalmente comprenden un nucleósido (adenosina (A), guanosina (G), citidina (C), uridina (U) y timidina (T)) acoplado a un grupo fosfato y que, al ser traducido, codifica un aminoácido.

COMPOSICIÓN significa un material que comprende al menos dos compuestos o dos componentes; por ejemplo, y sin limitaciones, una Composición Farmacéutica es una Composición que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

EFICACIA DE UN COMPUESTO significa una medida de la capacidad de un compuesto para inhibir o estimular la funcionalidad de un receptor, en oposición a la afinidad de unión con el receptor.

RECEPTOR CONSTITUTIVAMENTE ACTIVADO significa un receptor sujeto a activación constitutiva del receptor.

ACTIVACIÓN CONSTITUTIVA DEL RECEPTOR significa estabilización de un receptor en estado activo por medios distintos de la unión al receptor con su ligando endógeno o su equivalente químico.

CONTACTO o CONTACTAR significa la reunión de las estructuras indicadas en un sistema in vitro o in vivo. En consecuencia, "contactar" un receptor **RUP3** con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, de preferencia un humano, con un receptor **RUP3** además de, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o más purificada que contiene un receptor **RUP3**.

ENDÓGENO significa un material que produce naturalmente un mamífero. **ENDÓGENO** en referencia a, por ejemplo y sin limitaciones, el término "receptor" significa que es naturalmente producido por un mamífero (por ejemplo, y sin limitaciones, un humano) o un virus.

En contraste, el término **NO ENDÓGENO** en este contexto significa que no es producido naturalmente por un mamífero (por ejemplo, y sin limitaciones, un humano) o un virus. Por ejemplo, y sin limitaciones, un receptor que no es constitucionalmente activo en su forma endógena, pero cuando se manipula se torna constitucionalmente activa, de preferencia se denomina en la presente un "receptor no endógeno, constitutivamente activado." Ambos términos se pueden utilizar para describir sistemas "in vivo" e "in vitro". Por ejemplo, y sin limitaciones, en un enfoque de análisis, el receptor endógeno o no endógeno puede referirse a un sistema de análisis in vitro. Como otro ejemplo y sin limitaciones, cuando se ha manipulado el genoma de un mamífero para incluir un receptor no endógeno constitutivamente activado, es viable el análisis de un compuesto candidato mediante un sistema in vivo.

NECESITADO DE PREVENCIÓN O TRATAMIENTO tal como se usa en la presente, se refiere a un juicio emitido por un agente de salud (p.ej. médico, enfermera, o practicante de enfermería, etc. en el caso de humanos; veterinario en el caso de animales, incluso mamíferos no humanos) de que un individuo o

animal requiere o se beneficiará de la prevención o el tratamiento. Este juicio se emite en base a diversos factores que forman parte de la experiencia del agente de salud, pero que incluyen el conocimiento de que un individuo o animal está enfermo, o estará enfermo, como consecuencia de una enfermedad, condición patológica trastorno que se puede tratar con los compuestos de la invención. En general, "con necesidad de prevención" se refiere al juicio emitido por el agente de salud, de que el individuo se enfermará. En este contexto, los compuestos de la invención se utilizan en forma protectora o preventiva. Sin embargo, "con necesidad de tratamiento" se refiere al juicio del agente de salud de que el individuo ya está enfermo, en consecuencia, los compuestos de la presente invención se utilizan para aliviar, inhibir o reducir la enfermedad, afección o trastorno.

INDIVIDUO tal como se usa en la presente, se refiere a cualquier animal, incluso mamíferos, de preferencia ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado bovino, ovejas, caballos o primates, y con mayor preferencia humanos.

INHIBIR o INHIBIDOR, en relación con el término "respuesta" significa que una respuesta disminuye o se previene en presencia de un compuesto, en oposición a la ausencia del compuesto.

AGONISTAS INVERSOS significa estructuras que se unen a la forma endógena del receptor o a la forma constitutivamente activada del receptor, y que inhibe la respuesta basal intracelular iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel basal normal de actividad que se observa en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o disminuye la unión de GTP a las membranas. De preferencia, se inhibe la respuesta basal intracelular en presencia del agonista inverso en al menos el 30%, con mayor preferencia en la menos el 50%, y con

mayor preferencia aún en al menos el 75%, comparado por la respuesta basal en ausencia del agonista inverso.

LIGANDO significa una molécula endógena natural específica para un receptor endógeno natural.

Tal como se usa en la presente, los términos **MODULAR** o **MODULACIÓN** significan referido a un aumento o disminución de la cantidad, la calidad, la respuesta o el efecto de determinada actividad, función o molécula.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA significa una composición que comprende al menos un ingrediente activo, por el cual una composición es susceptible de ser investigada para lograr un resultado específico eficaz en un mamífero (por ejemplo, sin limitaciones, un humano). Los expertos en el arte comprenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para determinar si un ingrediente activo genera el resultado eficaz buscado en base a las necesidades del experto.

CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFECTIVA tal como se usa en la presente se refiere a la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano estudiado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

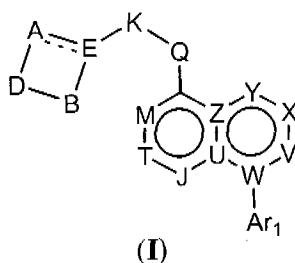
(1) Prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevención de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición para la enfermedad, afección o trastorno pero aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) Inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibición de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detención del ulterior desarrollo de la patología y/o sintomatología), y

(3) Aliviar la enfermedad; por ejemplo añiviar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir., reversión de la patología y/o sintomatología).

Compuestos de la presente invención:

Un aspecto de la presente invención abarca aril y heteroaril derivados fusionados, como se muestra en la Fórmula (I):



o una sal, hidrato o solvato de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico; donde Ar_1 , M, T, J, Y, X, V, W, Z, U, Q, K, E, A, B, D, y $---$ tienen las mismas definiciones que se describen en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención abarcan aril y heteroaril derivados fusionados como se muestra en la Fórmula (I) donde:

A y B son independientemente alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), S(O)₂, CR₁R₂ o N-R₂, donde R₁ se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-4} , halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR₃, donde R₃ es H o alquilo C_{1-8} ;

$---$ es un enlace simple cuando E es N o CR₃, o un enlace doble cuando E es C;

K es un grupo alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4 , O, S, $S(O)$ o $S(O)_2$, donde R_4 es H o alquilo C_{1-8} ;

T es N o CR_5 ;

M es N o CR_6 ;

J es N o CR_7 ;

U es C o N;

V es N, CR_8 o V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11} ;

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12} ;

Z es C o N;

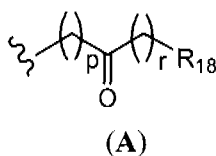
R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5} , alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-4} carboxamida, alquino C_{2-6} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilureilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} , halógeno, haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , hidroxilo, hidroxiloamino y nitro; donde dicho alqueno C_{2-6} , alquilo C_{1-8} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} son opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquilureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-8} , dialquiltiocarboxamida C_{1-4} ,

dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxiloamino y nitro;

R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente entre alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₈, alquinilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₈, dialquiltiocarboxamida C₁₋₄, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar₁ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con R₁₃-R₁₇; donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por H, acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, arilsulfonilo, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₆, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, heterocíclico, heterocíclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, nitro, oxo-cicloalquilo C₄₋₇, fenoxi, fenilo, sulfonamida y ácido sulfónico, y donde acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo son opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, carboalcoxi

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R₁₈ es H, acilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₆, halógeno, heteroarilo o fenilo; y donde el heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por aciloxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆, dialquilamino C₂₋₈, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ e hidroxilo;

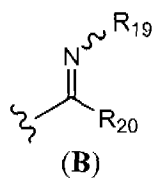
R₁₄-R₁₇ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquillureilo C₁₋₄, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₆, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, hidroxilo y nitro,; o

dos grupos adyacentes seleccionados del grupo formado por R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros con Ar₁ donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

R_2 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-8} , alquino C_{2-6} , amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde alquilo C_{1-8} , arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquiltiureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroalquilenos C_{1-3} , dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquiltiocarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} , alquiltioureilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, hidroxilo y nitro;

R_2 es un grupo de Fórmula (B):

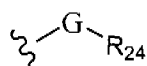


donde:

R_{19} es H, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo o OR_{21} ; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} , y R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G se selecciona del grupo formado por:

i) $C(O)$, $C(O)NR_{25}$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(S)$, $C(S)NR_{25}$, $C(S)O$, $OC(S)$, $CR_{25}R_{26}$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$ cuando D es CR_1R_2 , o

ii) $C(O)$, $C(O)NR_{25}$, $C(O)O$, $C(S)$, $C(S)NR_{25}$, $C(S)O$, $CR_{25}R_{26}$ y $S(O)_2$ cuando D es NR_2 ,

donde R_{25} y R_{26} son independientemente H o alquilo C_{1-8} ; y

R_{24} es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquilureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquiltiocarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} , alquiltioureilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

una sal, hidrato o solvato de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico; siempre que Z y U no sean ambos N.

Se aprecia que ciertas características de la invención, que a los fines de clarificar se describen en el contexto de realizaciones diferentes, también se pueden proporcionar en combinación en una única realización. Por el contrario a los fines de brevedad, diversas características de la invención se describen en el contexto de una única realización, y también se pueden proveer por separado, o en cualquier subcombinación adecuada.

Tal como se usa en la presente, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico es reemplazado por un sustituyente o grupo distinto de hidrógeno, y el sustituyente o grupo distinto de hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, se entiende que este grupo puede ser sustituido por otro sustituyente o grupo. Cuando un compuesto químico de la presente está "sustituido" puede tener sustituciones hasta el total de sus valencias; por ejemplo, un grupo metilo se puede sustituir con 1, 2, o 3 sustituyentes, un grupo metileno se puede sustituir con 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo se puede sustituir con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, un grupo naftilo se puede sustituir con 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 sustituyentes y así sucesivamente. De modo similar, "sustituido con uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con otro sustituyente hasta el número total de sustituyentes físicamente permitidos por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un grupo, pueden ser idénticos o diferentes.

Se entiende y aprecia que los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales, y en consecuencia pueden existir como enantiómeros y/o diastereómeros. Se entiende que la invención se extiende y abarca todos dichos enantiómeros, diastereómeros y las correspondientes mezclas, incluso y sin limitaciones, los racematos. En consecuencia, algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos, tales como los representados en la Fórmula (I) y otras fórmulas usadas en esta descripción, que

son enantiómeros *R*. Además, algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos, tales como los representados en la Fórmula (I) y otras fórmulas usadas en esta descripción, que son enantiómeros *S*. En los ejemplos en los cuales hay más de un centro quiral, algunas realizaciones de la presente invención incluyen compuestos que con enantiómeros *RS* o *SR*. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención son enantiómeros *RR* o *SS*. Se entiende que los compuestos de la Fórmula (I) y las fórmulas utilizadas en esta descripción están dirigidas a representar todos los distintos enantiómeros y las correspondientes mezclas, a menos que se especifique o demuestre otra cosa.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enólicos y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o limitadas estéricamente a una forma debido a la sustitución adecuada. Se entiende que las diversas formas tautoméricas se encuentran dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos intermedios y/o finales. Los isótopos incluyen los átomos con el mismo número atómico, pero distintos números de masa. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen el deuterio y el tritio.

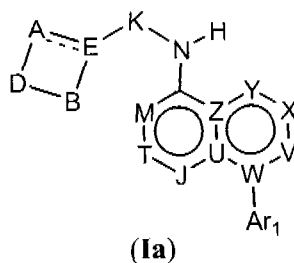
En algunas realizaciones, los compuestos de la invención no son el etil éster del ácido 4-[1-(2,4-imetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico; el etil éster del ácido 4-(1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico; el etil éster del ácido 4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico; el etil éster del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-

carboxílico y el etil éster del ácido 4-(1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico.

En algunas realizaciones de la presente invención, - - - es un enlace simple.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Q es NR₄. En algunas realizaciones, R₄ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con dialquilamino C₂₋₈. En algunas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, isopropilo, y 2-dimetilaminoetilo. En algunas realizaciones, R₄ es H (es decir, NH).

En algunas realizaciones los compuestos de la presente invención se pueden representar por la Fórmula (Ia) como se muestra a continuación:



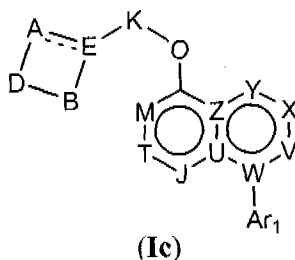
donde cada variable de la Fórmula (Ia) tiene el mismo significado que el que se describe en la presente, *supra e infra*.

En algunas realizaciones, K es un enlace.

En algunas realizaciones, K se selecciona del grupo formado por -CH₂-, -CH₂CH₂-, y -CH(CH₃)CH₂-.

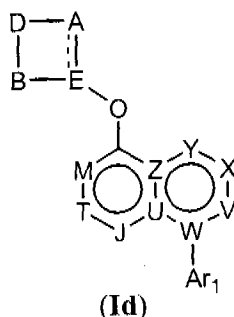
En algunas realizaciones, K es -CH₂- o -CH₂CH₂-.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Q es O. Algunas realizaciones de la presente invención se pueden representar por la Fórmula (Ic) como se ilustra a continuación:



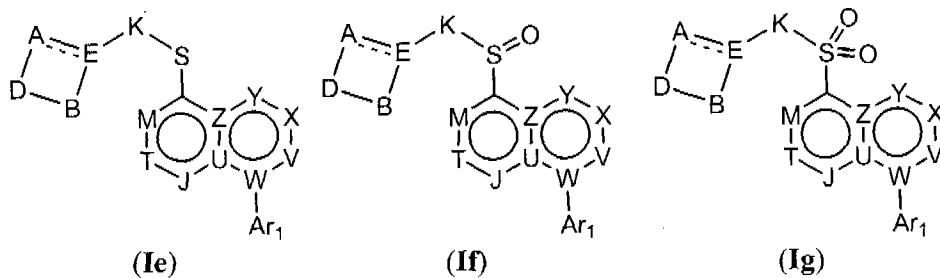
donde cada variable de la Fórmula (Ic) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, K es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (Ic) y K es un enlace; estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (Id) como se ilustra a continuación:



donde cada variable de la Fórmula (Id) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Q es S, S(O) o S(O)₂. En algunas realizaciones, Q es S. En algunas realizaciones, Q es S(O). En algunas realizaciones, Q es S(O)₂. Algunas de las realizaciones de la presente invención se pueden representar mediante las Fórmulas (Ie), (If) y (Ig) respectivamente, como se muestra a continuación:

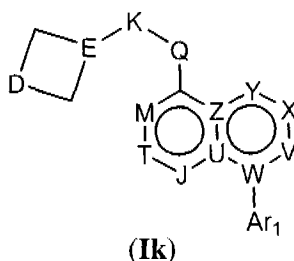


donde cada variable de la Fórmula (Ie) (If) e (Ig) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A y B son independientemente alquileo C_{1-2} opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A y B son ambos grupos alquileo C_1 opcionalmente sustituidos con entre 1 y 2 grupos metilo.

En algunas realizaciones, A y B son ambos $-CH_2-$. Algunas realizaciones de la presente invención se pueden representar mediante la Fórmula (Ik) como se muestra a continuación:



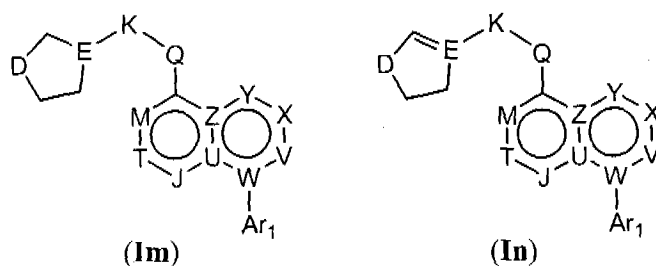
donde cada variable de la Fórmula (Ik) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas realizaciones, A y B son ambos $-CH_2-$ y E es CH.

En algunas realizaciones, A y B son ambos $-CH_2-$, E es CH, y D es $N-R_2$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileo C_1 y B es un grupo alquileo C_2 donde A está opcionalmente sustituidos con entre 1 y 2 grupos metilo y B está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$ o $-CH-$ y B es $-CH_2CH_2-$. Se entiende que cuando - - - es un enlace simple hay dos métodos para describir el mismo sistema en anillo ABED, por ejemplo, en algunas realizaciones A es $-CH_2-$, B es $-CH_2CH_2-$, y para las mismas realizaciones, A es -

CH_2CH_2 - y B es $-\text{CH}_2$ -. En consecuencia, se entiende que cualquiera de los métodos es correcto. Algunas realizaciones de la presente invención se pueden representar mediante las Fórmulas (Im) y (In) respectivamente como se muestra a continuación:

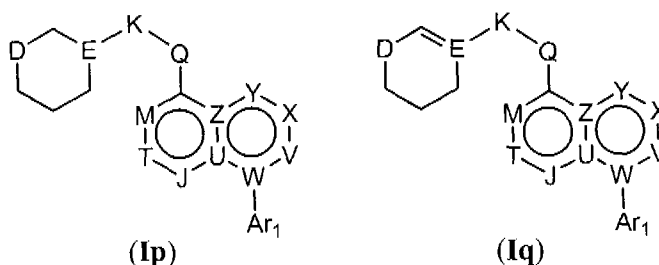


donde cada variable de las Fórmulas (Im) y (In) tiene el mismo significado que el que se describe en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2$ -, B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, y K es a $-\text{CH}_2$ - o $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2$ -, B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, y K es un enlace.

En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ - y B es $-\text{CH}_2$ -, y E es CH.

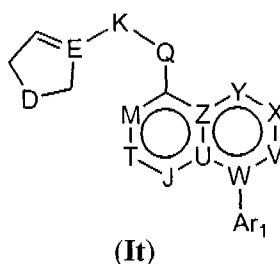
En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ - y B es $-\text{CH}_2$ -, E es CH y D es N-R_2 .

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileo C_1 y B es un grupo alquileo C_3 donde A está opcionalmente sustituidos con entre 1 y 2 grupos metilo y B está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2$ - o $-\text{CH}-$ y B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - y se puede representar mediante las Fórmulas (Ip) y (Iq) respectivamente como se muestra a continuación:



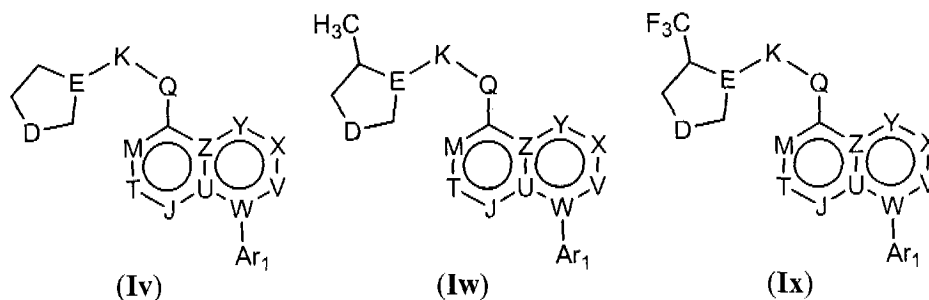
donde cada variable de las Fórmulas (Ip) y (Iq) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileo C₂ y B es un grupo alquileo C₁ donde A está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 grupos metilo y B está opcionalmente sustituidos con entre 1 y 2 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es -CHCH₂-y B es -CH₂-; estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (It) como se muestra a continuación:



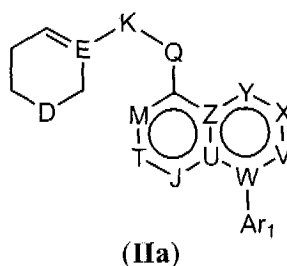
donde cada variable de la Fórmula (It) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es CH₂ y B es -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CF₃)- o -CH(CF₃)CH₂-. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se representan mediante las Fórmulas (Iv), (Iw) y (Ix) como se muestra a continuación:



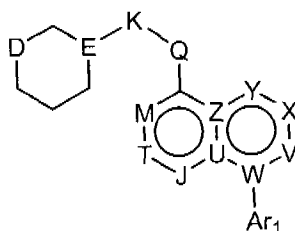
donde cada variable de las Fórmulas (Iv), (Iw) y (Ix) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, D es N-R₂. En algunas realizaciones, E es CR₃. En algunas realizaciones, R₃ es H.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileo C₃ y B es un grupo alquileo C₁ donde A está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 grupos metilo y B está opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es -CHCH₂CH₂- y B es -CH₂-. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden representar mediante las Fórmulas (IIa) como se muestra a continuación:



donde cada variable de las Fórmulas (IIa) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

En algunas realizaciones, A es -CH₂- y B es -CH₂CH₂CH₂-. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden representar mediante las Fórmulas (IIb) como se muestra a continuación:



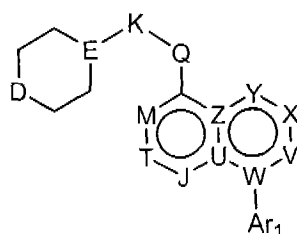
(IIb)

donde cada variable de las Fórmulas (IIb) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

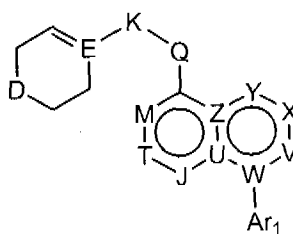
En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y E es CH.

En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, E es CH, y D es N-R_2 .

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A y B son ambos grupos alquileo C_2 opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CHCH}_2-$ y B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, A y B son ambos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Algunas realizaciones de la presente invención se pueden representar mediante las Fórmulas (IIc) y (IId) como se muestra a continuación:

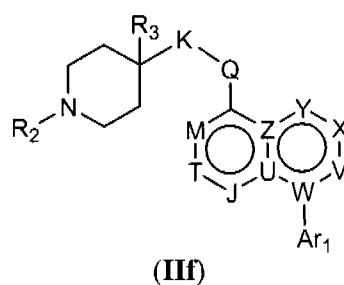


(IIc)



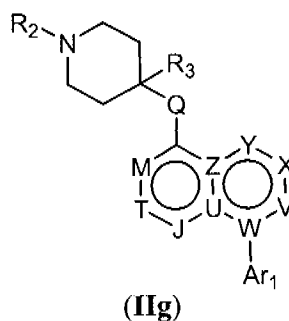
(IId)

donde cada variable de las Fórmulas (IIc) y (IId) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, A y B son ambas $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y E es CH. En algunas realizaciones, A y B son ambas $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, D es N-R_2 , y E es CR_3 . En algunas realizaciones, A y B son ambas $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, E es CH, y D es N-R_2 . Algunas realizaciones de la presente invención se pueden representar mediante la Fórmula (IIe) como se muestra a continuación:



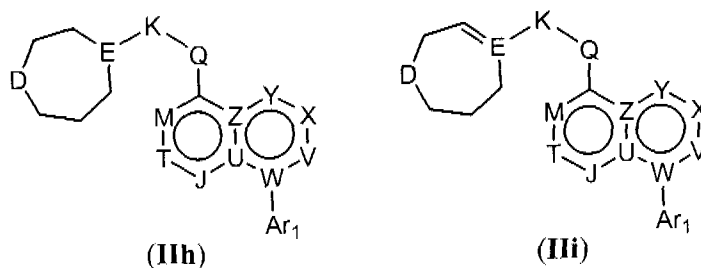
donde cada variable de la Fórmula (IIIf) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (IIIf) y R_3 es H. En otra realización, K es un enlace. En aun otras realizaciones, K es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIg) como se muestra a continuación:



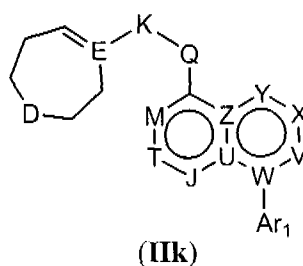
donde cada variable de la Fórmula (IIg) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, R_3 es H y Q es O (es decir, oxígeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileo C_2 y B es un grupo alquileo C_3 donde A y B están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CHCH}_2-$ y B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y se pueden representar las Fórmulas (IIh) y (Iii) como se muestra a continuación:



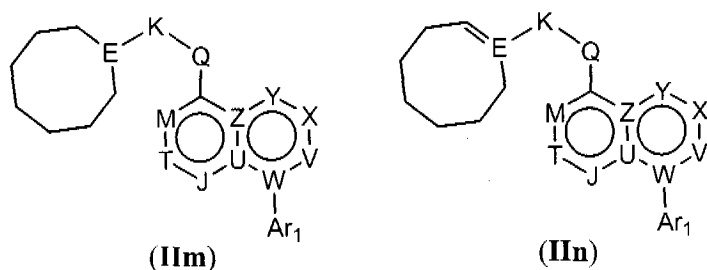
donde cada variable de las Fórmulas (IIh) y (IIi) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileo C_3 y B es un grupo alquileo C_2 donde A y B están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CHCH_2CH_2-$ and B es $-CH_2CH_2-$; estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (IIk) como se muestra a continuación:



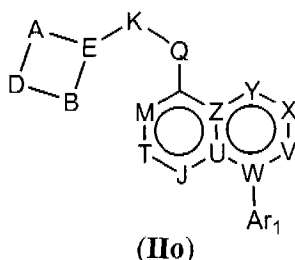
donde cada variable en la Fórmula (IIk) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A y B son ambos grupos alquileo C_3 opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CHCH_2CH_2-$ y B es $-CH_2CH_2CH_2-$ y se representan mediante las Fórmulas (IIm) y (IIn) respectivamente como se muestra a continuación:



donde cada variable en las Fórmulas (IIIm) y (IIIn) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde --- es un enlace simple, estas realizaciones son representadas mediante la Fórmula (IIo) como se muestra a continuación:



donde cada variable en la Fórmula (IIo) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde E es N.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde E es CR₃.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R₃ es H.

En algunas realizaciones, E es CH y D es N-R₂.

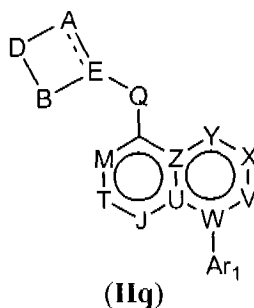
En algunas realizaciones, E es CH y D es CHR₂.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde --- es un doble enlace. Se entiende que cuando --- es un doble enlace

entonces E es CR_3 (es decir, átomo de carbono) y E no es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

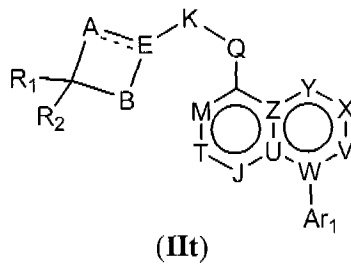
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde K es un grupo alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno. En algunas realizaciones, K es un grupo $-CH_2-$. En algunas realizaciones, K es un grupo $-CH_2CH_2-$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde K es un enlace; estas realizaciones son representadas mediante la Fórmula (IIq) como se muestra a continuación:



donde cada variable en la Fórmula (IIq) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, Q es O (es decir, un átomo de oxígeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde D es CR_1R_2 y se pueden representar mediante la Fórmula (IIt) como se muestra a continuación:



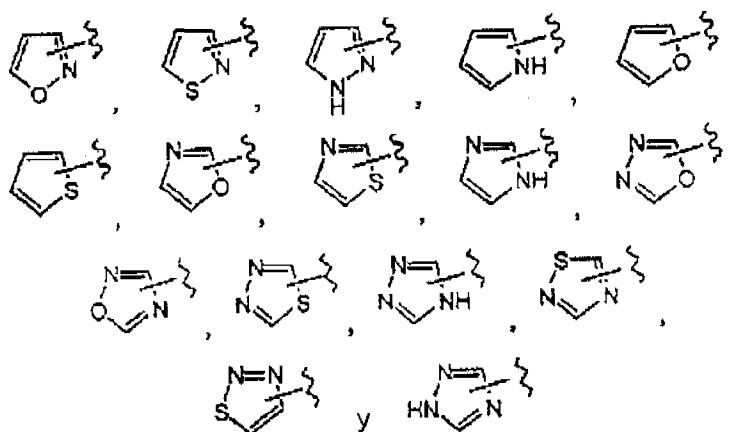
donde cada variable de la Fórmula (IIt) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por H, amino, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno e hidroxilo. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2(CH_2)_2CH_3$, amino, carboxamida, carboxi, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, OCF_3 , $OCHF_2$, CF_3 , CHF_2 y F. En algunas realizaciones, R_2 es alquilo C_{1-8} , arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil- C_{3-6} -heteroalquilenos C_{1-3} , dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquiltiocarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} , alquiltioureilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2OH , CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_2SCH_3 , $CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2SCH_2CH_2CH_3$, $CH_2SCH(CH_3)_2$, $CH_2SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2S(O)CH_3$, $CH_2S(O)CH_2CH_3$, $CH_2S(O)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)CH(CH_3)_2$, $CH_2S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$.

En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_2OCH_2 -ciclopropilo, CH_2OCH_2 -ciclobutilo, CH_2OCH_2 -ciclopentilo, CH_2OCH_2 -ciclohexilo, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -ciclobutilo, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -ciclopentilo, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -ciclohexilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -ciclopropilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -ciclobutilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -ciclopentilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -ciclohexilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -ciclobutilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -ciclopentilo y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -ciclohexilo. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1,2,4-triazol-1-ilo y 5-etil-1,2,4-triazol-1-ilo.

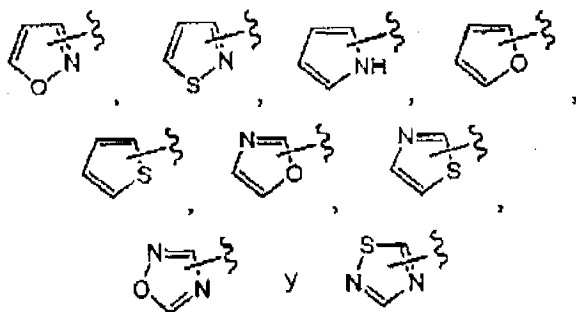
En algunas realizaciones R_2 es un heteroarilo compuesto por 5 átomos en el anillo aromático y se representan por las siguientes fórmulas:

TABLA 2A



donde el heteroarilo de cinco miembros se une en cualquier posición disponible del anillo, por ejemplo, un anillo imidazolilo se puede unir en uno de los nitrógenos del anillo (es decir, un grupo imidazol-1-ilo) o en uno de los carbonos del anillo (es decir, grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo). En algunas realizaciones R_2 es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo pero sin limitaciones, los que se muestran en la TABLA 2A, opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil- C_{3-6} -heteroalquileno C_{1-3} , dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquiltiocarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} , alquiltioureilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

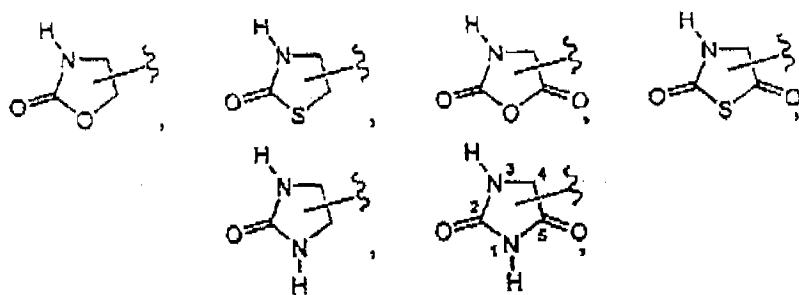
En algunas realizaciones R_2 es un heteroarilo compuesto por 5 átomos en el anillo aromático y se representa por las siguientes fórmulas:

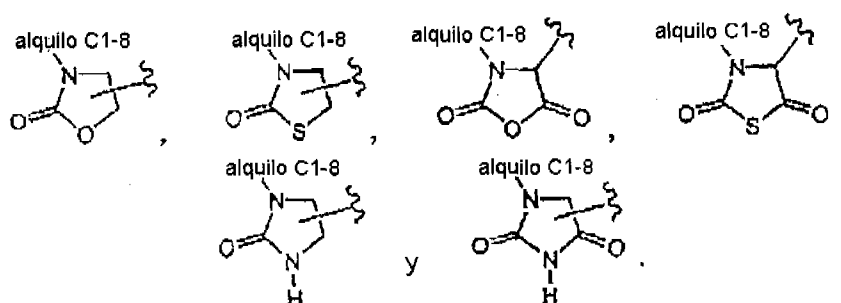


donde el heteroarilo de 5 miembros se une en cualquier posición disponible del anillo, como ya se describió antes. En algunas realizaciones, R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil- C_{3-6} -heteroalquilenos C_{1-3} , dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquiltiocarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} , alquiltioureilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

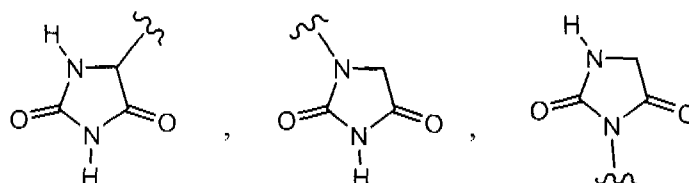
En algunas realizaciones R_2 es un grupo heterocíclico representado, por ejemplo, mediante las fórmulas de la TABLA 2B.

TABLA 2B



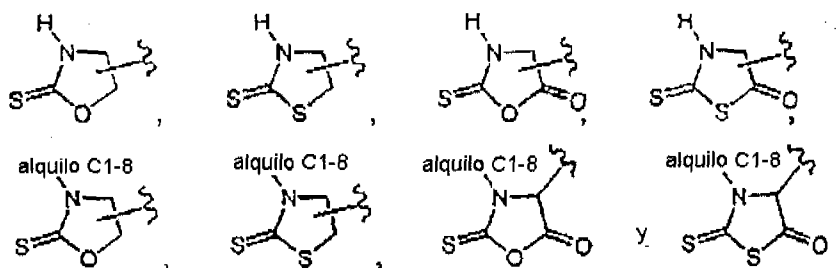


Se entiende que cualquiera de los grupos heterocíclicos que se muestran en las TABLAS 2B a 2E se pueden unir a cualquier carbono del anillo o nitrógeno del anillo, según lo permita la fórmula respectiva, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, un grupo 2,5-dioxo-imidazolidinilo puede estar unido al carbono del anillo o a cualquiera de los dos nitrógenos del anillo, para dar las siguientes fórmulas, respectivamente:



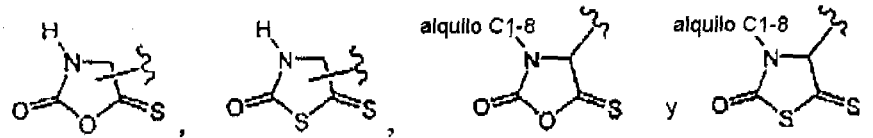
En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2C.

TABLA 2C



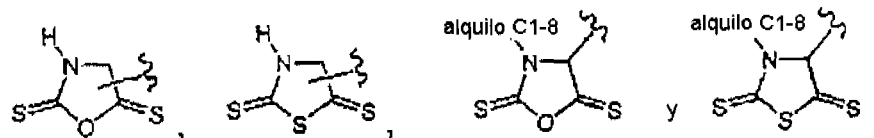
En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2D.

TABLA 2D



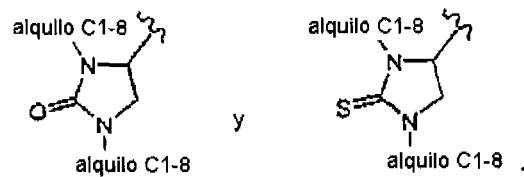
En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2E.

TABLA 2E



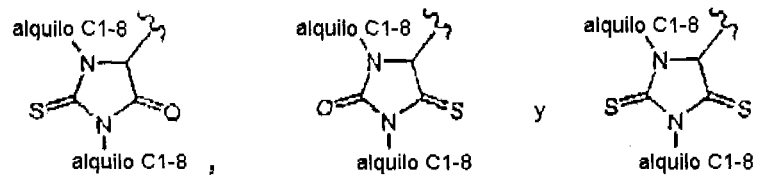
En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2F donde el grupo alquilo C_{1-6} de los respectivos nitrógenos del anillo puede ser igual o diferente.

TABLA 2F



En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2G donde el grupo alquilo C_{1-6} de los respectivos nitrógenos del anillo puede ser igual o diferente.

TABLA 2G

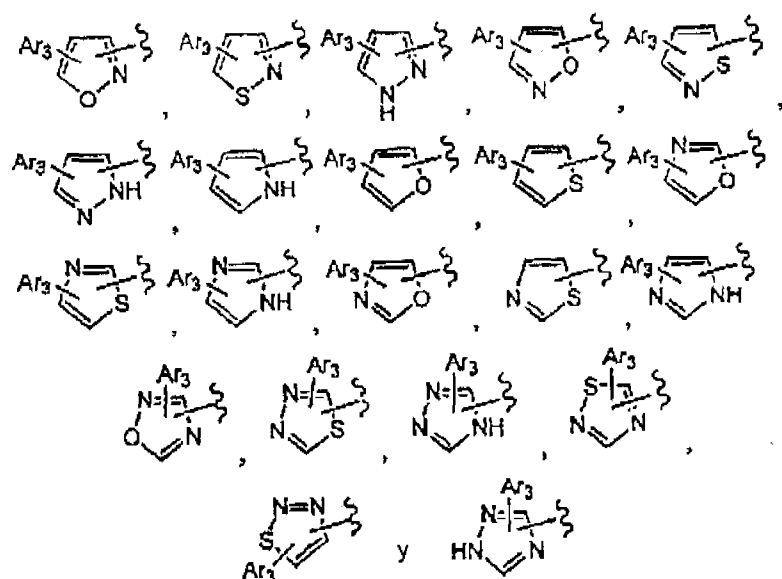


Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (III) donde R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente

arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-heteroalquilenos C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

En algunas realizaciones Ar₂ es un heteroarilo que contiene 5 átomos en el anillo aromático y son representados por las siguientes fórmulas, que se muestran en la TABLA 3.

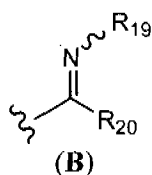
TABLA 3



donde el heteroarilo de 5 miembros está unido en cualquier posición del anillo, por ejemplo un anillo imidazolilo puede estar unido a uno de los nitrógenos del anillo (es decir, un grupo imidazol-1-ilo) o a uno de los carbonos del anillo (es decir, grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo) y Ar₃ está unido a cualquiera de los átomos disponibles restantes del anillo. En algunas realizaciones Ar₂ es un heteroarilo y Ar₃ es fenilo. En algunas realizaciones, Ar₂ es un fenilo y Ar₃ es

heteroarilo (por ejemplo un heteroarilo seleccionado de la TABLA 2A, *supra*). En algunas realizaciones el heteroarilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, hidroxilo y nitro.

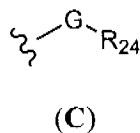
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIt) donde R₂ es la Fórmula (B):



donde:

R₁₉ es alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₇; y R₂₀ es F, Cl, Br o CN.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIIt) donde R₂ es la Fórmula (C):



donde:

G se selecciona del grupo formado por C(O), C(O)NR₂₅, C(O)O, OC(O), C(S), C(S)NR₂₅, C(S)O, OC(S), CR₂₅R₂₆, O, S, S(O) y S(O)₂; donde R₂₅ y R₂₆ son independientemente H o alquilo C₁₋₈; y

R₂₄ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquiltiureilo C₁₋₄, amino,

carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (III) donde R₂ es de la Fórmula (C) y G se selecciona del grupo formado por C(O), C(O)NR₂₅, C(O)O, OC(O), C(S), C(S)NR₂₅, C(S)O, OC(S) y CR₂₅R₂₆. En algunas realizaciones, R₂₄ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (III) donde R₂ es de la Fórmula (C) y G se selecciona del grupo formado por C(O), C(O)NR₂₅, C(O)O, OC(O), C(S), C(S)NR₂₅, C(S)O, OC(S) y CR₂₅R₂₆. En algunas realizaciones, R₂₄ es fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de la Fórmula (III) donde R₂ es de la Fórmula (C) y G se selecciona del grupo formado por C(O), C(O)NR₂₅, C(O)O, OC(O), C(S), C(S)NR₂₅, C(S)O, OC(S) y CR₂₅R₂₆. En algunas realizaciones, R₂₄ es heteroarilo opcionalmente sustituido

con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno e hidroxilo. En algunas realizaciones, R₂₄ se selecciona del grupo formado por piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas realizaciones, R₂₄ es piridinilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R₂₅ y R₂₆ son independientemente H o alquilo C₁₋₂.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (III) donde R₂ es de la Fórmula (C) y G se selecciona del grupo formado por O, S, S(O) y S(O)₂. En algunas realizaciones, R₂₄ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno e hidroxilo.

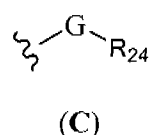
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (III) donde R₂ es Fórmula (C) y G se selecciona del grupo formado por O, S, S(O) y S(O)₂. En algunas realizaciones, R₂₄ es fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (III) donde R₂ es de la Fórmula (C) y G se selecciona del grupo

formado por O, S, S(O) y S(O)₂. En algunas realizaciones, R₂₄ es heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno e hidroxilo. En algunas realizaciones, R₂₄ se selecciona del grupo formado por piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas realizaciones, R₂₄ es piridinilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R₁ es H.

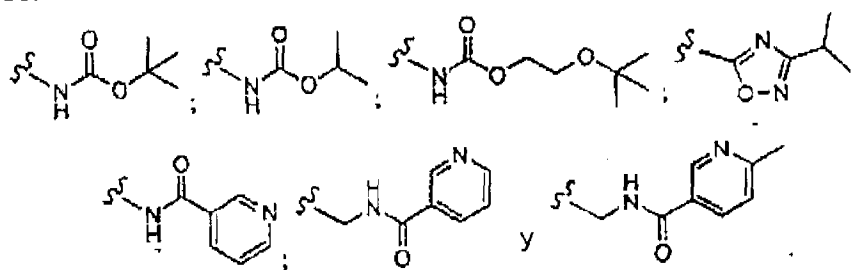
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R₂ es un grupo de Fórmula (C):



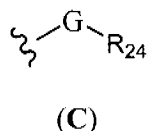
donde G es:

-NHC(O)-, -NH-, -NHC(O)O-, -CH₂NHC(O)-, o un enlace; y R₂₄ es H, alquilo C₁₋₈, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, y alquilo C₁₋₈.

En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo formado por los siguientes:



Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es de Fórmula (C):



donde:

G es $-CR_{25}R_{26}C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR_{25}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)NR_{25}-$, $-CR_{25}R_{26}-$, o un enlace, donde R_{25} , y R_{26} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8} ; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxi, cicloalquilo C_{3-7} , dialquilamino C_{2-8} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo y nitro, donde dichos alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , heteroarilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, heterocíclico y fenilo.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-CR_{25}R_{26}C(O)R_{24}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-C(O)R_{24}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-C(O)NR_{25}R_{24}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es R_{24} (es decir, $-G-$ es un enlace).

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-C(O)OR_{24}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-C(S)NR_{25}R_{24}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-CR_{25}R_{26}R_{24}$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo, o

heterocíclico cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilsulfonilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , dialquilamino C_{2-8} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} , o cicloalquilo C_{3-7} cada uno sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilsulfonilo C_{1-4} , carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , dialquilamino C_{2-8} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico,

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} , o cicloalquilo C_{3-7} donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , carboxi, dialquilamino C_{2-8} y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} , o cicloalquilo C_{3-7} .

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquil C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilsulfonilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , dialquilamino C_{2-8} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo, fenilo

y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} , heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-8} , amino, carboxi, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-CH_2R_{24}$, o $-R_{24}$ y R_{24} es alquilo, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , alquenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilsulfonilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , dialquilamino C_{2-8} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} , y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-CH_2R_{24}$, o $-R_{24}$, y R_{24} es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acil C_{1-5} , alquenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , carboalcoxi C_{1-6} , carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-S(O)_2R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes

seleccionados del grupo formado por alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilsulfonilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C₁₋₄ y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R₂ es -S(O)₂R₂₄ y R₂₄ es alquilo C₁₋₈ o heteroarilo y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos alquilo C₁₋₈.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R₂ es -CH₂C(O)R₂₄ y R₂₄ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilsulfonilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dichos alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C₁₋₄, y heterocíclico.

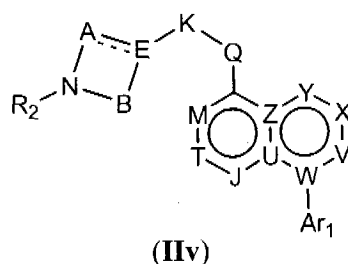
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R₂ es -CH₂C(O)R₂₄ y R₂₄ es fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilsulfonilo C₁₋₄, ciano, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo, y fenilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R₂ es -CH₂C(O)NHR₂₄ y R₂₄ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5

sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilsulfonilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dichos alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C₁₋₄ y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R₂ es -CH₂C(O)NHR₂₄ y donde R₂₄ es fenilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄ y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde D es N-R₂ y se representa mediante la Fórmula (IIv):



donde cada variable en la Fórmula (IIv) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, R₂ es alquilo C₁₋₈, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroalquileno C₂₋₈, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi

C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, R₂ es piridilo. En algunas realizaciones, R₂ es 2-piridilo.

En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo formado por CH₂CH₂C(CH₃)₃, CH₂CH₂CH(CH₃)₂ y CH₂(CH₂)₄CH₃. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo formado por: CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), CH₂(CH₂)₂CH₃ y CH₂(CH₂)₃CH₃. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo formado por CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂OCH(CH₃)₂, CH₂OCH₂CH(CH₃)₂, CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂OH, CH₂CH₂OH y CH₂CH₂CH₂OH. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo formado por CH₂SCH₃, CH₂SCH₂CH₃, CH₂SCH₂CH₂CH₃, CH₂SCH(CH₃)₂, CH₂SCH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂CH₂SCH₃, CH₂CH₂SCH₂CH₃, CH₂CH₂SCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂SCH(CH₃)₂, CH₂CH₂SCH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂S(O)CH₃, CH₂S(O)CH₂CH₃, CH₂S(O)CH₂CH₂CH₃, CH₂S(O)CH(CH₃)₂, CH₂S(O)CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂CH₂S(O)CH₃, CH₂CH₂S(O)CH₂CH₃, CH₂CH₂S(O)CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂S(O)CH(CH₃)₂, CH₂CH₂S(O)CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂S(O)₂CH₃, CH₂S(O)₂CH₂CH₃, CH₂S(O)₂CH(CH₃)₂, CH₂S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH(CH₃)₂ y CH₂CH₂S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃. En algunas realizaciones, R₂ es CH₂-ciclopropilo. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo formado por CH₂OCH₂-ciclopropilo, CH₂OCH₂-ciclobutilo, CH₂OCH₂-ciclopentilo, CH₂OCH₂-ciclohexilo, CH₂OCH₂CH₂-ciclopropilo, CH₂OCH₂CH₂-ciclobutilo, CH₂OCH₂CH₂-ciclopentilo, CH₂OCH₂CH₂-ciclohexilo, CH₂CH₂OCH₂-ciclopropilo, CH₂CH₂OCH₂-ciclobutilo, CH₂CH₂OCH₂-ciclopentilo, CH₂CH₂OCH₂-ciclohexilo, CH₂CH₂OCH₂CH₂-ciclopropilo, CH₂CH₂OCH₂CH₂-ciclobutilo, CH₂CH₂OCH₂CH₂-ciclopentilo y CH₂CH₂OCH₂CH₂-ciclohexilo. En

algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1,2,4-triazol-1-ilo y 5-etil-1,2,4-triazol-1-ilo.

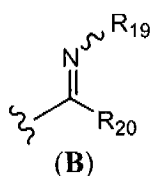
En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (IIv) y R_2 es un heteroarilo que contiene 5 átomos en el anillo seleccionados del grupo que se muestra en la TABLA 2A. En algunas realizaciones, R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquilureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroalquilenos C_{2-8} , dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquiltiocarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} , alquiltioureilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

En algunas realizaciones R_2 es un grupo heterocíclico seleccionado de los grupos que se muestran en las TABLAS 2B a 2G.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIv) donde R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi,

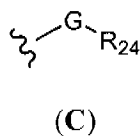
ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, hidroxilo y nitro. En algunas realizaciones Ar₂ es un heteroarilo que contiene 5 átomos en un anillo aromático seleccionados del grupo que se muestra en la TABLA 3. En algunas realizaciones Ar₂ es un heteroarilo y Ar₃ es fenilo. En algunas realizaciones, Ar₂ es un fenilo y Ar₃ es heteroarilo (por ejemplo un heteroarilo seleccionado de la TABLA 2A o la TABLA 4, *supra*). En algunas realizaciones, el heteroarilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, carboxamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, ciano, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, hidroxilo y nitro.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde D es N-R₂. En algunas realizaciones, R₂ es la Fórmula (B):



donde R₁₉ es alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₇; y R₂₀ es F, Cl, Br o CN.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIv) donde R₂ es la Fórmula (C):



donde G se selecciona del grupo formado por C(O), C(O)NR₂₅, C(O)O, C(S), C(S)NR₂₅, C(S)O, CR₂₅R₂₆ y S(O)₂, donde R₂₅ y R₂₆ son independientemente H o alquilo C₁₋₈; y

R₂₄ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por

acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-heteroalquileno C₂₋₈, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIv) donde R₂ es la Fórmula (C) y R₂₄ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno e hidroxilo.

En algunas realizaciones, el grupo -G-R₂₄ se selecciona del grupo formado por C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, C(O)C(CH₃)₃, C(O)CH₂C(CH₃)₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), CH₂(CH₂)₂CH₃, C(CH₃)₃, CH₂(CH₂)₃CH₃, C(O)NHCH₃, C(O)NHCH₂CH₃, C(O)NHCH₂CH₂CH₃, C(O)NHCH(CH₃)₂, C(O)NHCH₂(CH₂)₂CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)N(CH₃)CH₂CH₃, C(O)NH(CH₂CH₃)₂, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, CO₂CH₂CH₂CH₃, CO₂CH(CH₃)₂, CO₂CH₂(CH₂)₂CH₃, CO₂C(CH₃)₃, CO₂CH(CH₃)CH₂CH₃, CO₂CH₂CH(CH₃)₂, CO₂CH₂(CH₂)₃CH₃, CO₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃, CO₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃, CO₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂ y CO₂CH₂C(CH₃)₃.

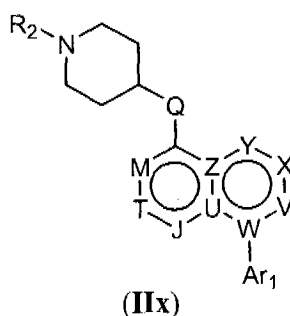
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIv) donde R₂ es la Fórmula (C) y R₂₄ es fenilo opcionalmente

sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de la Fórmula (IIv) donde R₂ es la Fórmula (C) y R₂₄ es heteroarilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno e hidroxilo. En algunas realizaciones, R₂₄ se selecciona del grupo formado por piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas realizaciones, R₂₄ es piridinilo.

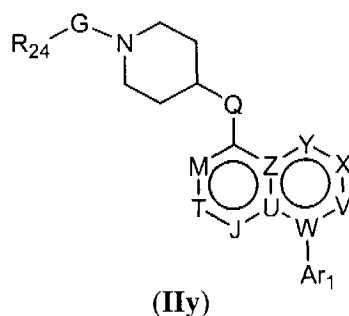
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R₂₅ y R₂₆ son independientemente H o alquilo C₁₋₂.

En algunas realizaciones, A y B son ambos -CH₂CH₂-, D es NR₂, E es CH, --- es un enlace simple, y K es un enlace simple; estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (IIx) como se muestra a continuación:

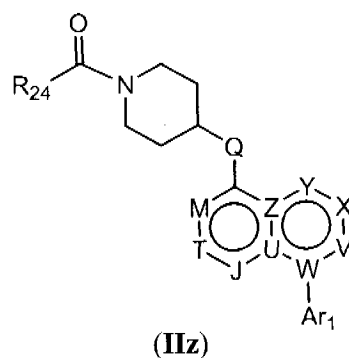


donde cada variable en la Fórmula (IIx) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula (IIx) y Q es O (es decir, un átomo de oxígeno) o NH.

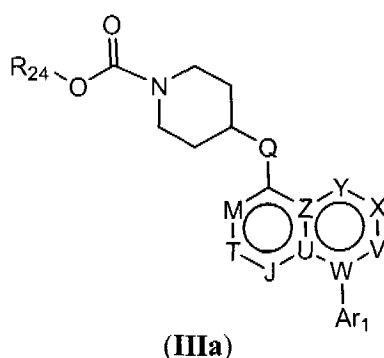
En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (IIx) donde R₂ es la Fórmula (C); estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (IIy) como se muestra a continuación:



donde cada variable de la Fórmula (IIy) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, G es C(O), C(O)NR₂₅, C(O)O, C(S), C(S)NR₂₅, C(S)O, CR₂₅R₂₆ o S(O)₂. En algunas realizaciones, G es C(O) y se pueden representar mediante la Fórmula (IIz) como se muestra a continuación:



donde cada variable de la Fórmula (IIz) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, G es C(O)O y se pueden representar mediante la Fórmula (IIIa) como se muestra a continuación:



donde cada variable en la Fórmula (IIIa) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R_{24} es alquil C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquilureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroalquilenos C_{2-8} , dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquiltiocarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} , alquiltioureilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R_{24} es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquiltiocarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquiltioureilo C_{1-4} , alquilureilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroalquilenos C_{2-8} , dialquilamino C_{2-8} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , dialquiltiocarboxamida C_{2-6} , dialquilsulfonamida C_{2-6} ,

alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R₂₄ es fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-heteroalquilenos C₂₋₈, dialquilamino C₂₋₈, dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, el fenilo está sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄ y halógeno. En algunas realizaciones, el fenilo es sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄ y halógeno.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R₂₄ es heteroarilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiltiocarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquiltioureilo C₁₋₄, alquilureilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-heteroalquilenos C₂₋₈, dialquilamino C₂₋₈,

dialquilcarboxamida C₂₋₆, dialquiltiocarboxamida C₂₋₆, dialquilsulfonamida C₂₋₆, alquiltioureilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, el heteroarilo es sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄ y halógeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquilsulfonilo C₁₋₄ y halógeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 2A, *supra*. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 4, *supra*. En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona del grupo formado por piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridinilo.

En algunas realizaciones, R₂₄ es 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, o 2,4-dimetiltiazol-5-ilo.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmulas (IIy), (IIx) o (IIIa) y Q es NR₄, O, S, S(O) o S(O)₂. En otras realizaciones, Q es NH u O.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar₁ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, y R₁₇;

donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo

heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, dialquilamino C₂₋₆, heterocíclico, carbonilo heterocíclico y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

R₁₄, R₁₅, R₁₆, y R₁₇ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C₂₋₆ y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar₁ es arilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar₁ es heteroarilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar₁ es fenilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇;

donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heterocíclico, oxiheterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋

4, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, dialquilamino C₂₋₆, heterocíclico, carbonilo heterocíclico y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fosfonooxi donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C₂₋₆, C₁₋₄ haloalquilo, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar₁ es fenilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇;

donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, dialquilamino C₂₋₆, heterocíclico, carbonilo heterocíclico, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo,

heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C₂₋₆, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar₁ es fenilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇;

donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, dialquilamino C₂₋₆, heterocíclico, carbonilo heterocíclico, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

R₁₄, R₁₅, R₁₆, y R₁₇ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₈ y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar₁ es fenilo. En algunas realizaciones, el fenilo está opcionalmente

sustituido con R_{13} . En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por H, acilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquinilo C_{2-6} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , carboxamida, cicloalquilo C_{3-7} , halógeno y sulfonamida.

En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, CCH , $S(O)_2NHCH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)_2$, $S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$ y $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$.

En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por $S(O)CH_3$, $S(O)CH_2CH_3$, $S(O)CH_2CH_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)_2$, $S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, SCH_3 , SCH_2CH_3 , $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$ y $SCH_2(CH_2)_2CH_3$.

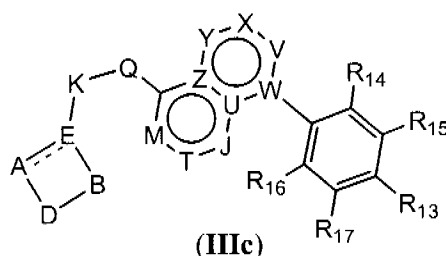
En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por amino, arilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalquiltio C_{1-4} . En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por fenilosulfonilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, Cl, F, Br, OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_3 , CF_3 , CHF_2 , CH_2CF_3 , SCF_3 , $SCHF_2$ y SCH_2CF_3 . En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por heterocíclico, heteroarilo, oxocicloalquilo C_{4-7} , fenoxi y fenilo. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-1 λ^4 -tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-propil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2,5-

dioxo-imidazolidin-4-ilo, 2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-metil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-etil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, y 3-etil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} es alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, heterocíclico, hidroxilo y fenilo. En algunas realizaciones, R_{13} es alquilsulfonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , carboxamida, heteroarilo, heterocíclico y fenilo. En algunas realizaciones, el alquilsulfonilo C_{1-4} es sustituido con el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo se selecciona del grupo formado por 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilsulfonamida C_{1-4} ,

5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, $p = 0$ y $r = 1$. En algunas realizaciones, R_{18} es carboalcoxi C_{1-6} o carboxi. En algunas realizaciones, $p = 2$ y $r = 1$. En algunas realizaciones, R_{18} es H, acilo C_{1-5} o alquilo C_{1-8} .

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo. En algunas realizaciones, el fenilo está opcionalmente sustituido con $R_{14}-R_{17}$. En algunas realizaciones, $R_{14}-R_{17}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquileureilo C_{1-4} , carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, haloalcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, un $R_{14}-R_{17}$ es un halógeno. En otras realizaciones, el halógeno es un átomo de flúor.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo y R_{13} es sustituido en la posición para del fenilo; estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (IIIc) como se muestra a continuación:

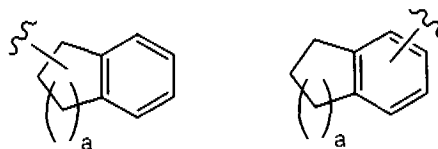


donde cada variable de la Fórmula (IIIc) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo y dos grupos adyacentes $R_{14}-R_{17}$ forman un grupo cicloalquilo, cicloalqueno o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros con el grupo fenilo, donde el

grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas realizaciones, el fenilo y dos grupos adyacentes R_{14} - R_{17} forman un cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, como se representa en la TABLA 5:

TABLA 5



donde "a" es 1, 2 o 3, para dar un cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado junto al grupo fenilo, donde dos de los carbonos del anillo se comparten entre los grupos cicloalquilo y fenilo. En algunas realizaciones, 1, 2, o 3 carbonos del anillo son reemplazados por un heteroátomo seleccionado, sin limitaciones, de O, S, y N, donde N está sustituido con H o alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 5 miembros con el grupo fenilo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico de 5 miembros y el grupo fenilo forman un grupo 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo o benzo[1,3]dioxol-5-ilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un heterocíclico de 6 miembros con el grupo fenilo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico de 6 miembros con el grupo fenilo forman juntos un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 7 miembros con el grupo fenilo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico de 7 miembros forman con el grupo fenilo un 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13} , R_{14} , R_{15} y R_{16} :

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-6} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi,

ciano, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, dialquilamino C₂₋₆, heterocíclico, carbonilo heterocíclico y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, cicloalquiloxi C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

R₁₄, R₁₅ y R₁₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C₂₋₆, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar₁ es piridilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆;

donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, y sulfonamida, y donde alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilsulfonilo, alquiltio C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₆, y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, cicloalquiloxi C₃₋₇, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R₁₄, R₁₅ y R₁₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄,

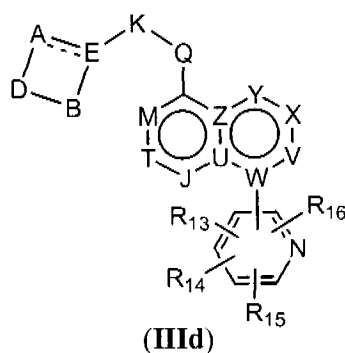
alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C₂₋₆, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar₁ es piridilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆:

donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por C₁₋₆ acilsulfonamida, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, y sulfonamida, y donde alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilsulfonilo, alquiltio C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₆ y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, cicloalquiloxi C₃₋₇, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

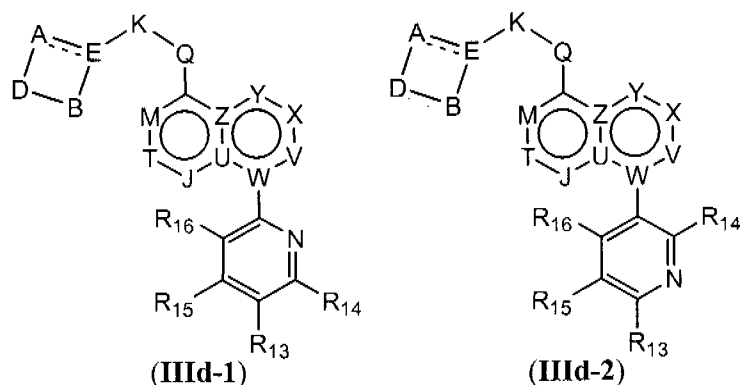
R₁₄, R₁₅ y R₁₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₈, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (III_d) como se muestra a continuación:



donde cada variable de la Fórmula (III_d) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmulas (III_d-1) y (III_d-2) como se muestra a continuación:



donde cada variable de las Fórmulas (IIIId-1) y (IIIId-2) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{13} . En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por H, acilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquinilo C_{2-6} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , carboxamida, cicloalquilo C_{3-7} , halógeno y sulfonamida. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, CCH , $S(O)_2NHCH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)_2$, $S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$ y $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$.

En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por $S(O)CH_3$, $S(O)CH_2CH_3$, $S(O)CH_2CH_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)_2$, $S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, SCH_3 , SCH_2CH_3 , $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$ y $SCH_2(CH_2)_2CH_3$.

En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por amino, arilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalquiltio C_{1-4} . En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por fenilsulfonilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, Cl, F, Br, OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_3 , CF_3 , CHF_2 , CH_2CF_3 , SCF_3 , $SCHF_2$ y SCH_2CF_3 . En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por heterocíclico, heteroarilo, oxocicloalquilo C_{4-7} , fenoxi y fenilo. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-1 λ^4 -tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-propil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-metil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-etil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, y 3-etil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} es alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-4} , opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, heterocíclico, hidroxilo y fenilo. En algunas realizaciones, R_{13} es alquilsulfonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , carboxamida, heteroarilo, heterocíclico y fenilo. En algunas realizaciones, el

heteroarilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-6} , dialquilamino C_{2-8} , halógeno, haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo. En algunas realizaciones, $p = 0$ y $r = 0$. En algunas realizaciones, R_{18} es heteroarilo o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-6} , dialquilamino C_{2-8} , halógeno, haloalcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y hidroxilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona del grupo formado por 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, $p = 0$ y $r = 1$. En algunas realizaciones, R_{18} es carboalcoxi C_{1-6} o carboxi. En algunas realizaciones, $p = 2$ y $r = 1$. En algunas realizaciones, R_{18} es H, acilo C_{1-5} o alquilo C_{1-8} .

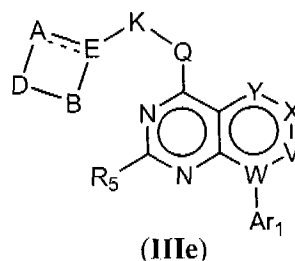
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{14} - R_{17} . En algunas realizaciones, R_{14} - R_{17} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilureilo C_{1-4} , carboalcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, haloalcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, un R_{14} - R_{17} es halógeno. En otras realizaciones, el halógeno es flúor.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{14} - R_{17} donde dos grupos adyacentes R_{14} - R_{17}

forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros con el grupo heteroarilo, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo de 5 miembros heterocíclico con el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 6 miembros con el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 7 miembros con el grupo heteroarilo.

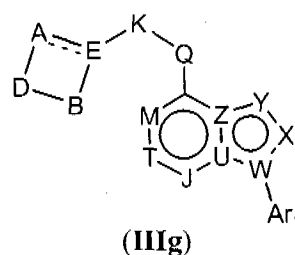
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_3 y R_4 son independientemente H o CH_3 .

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde M y J son ambos N (es decir, átomos de nitrógeno) y T es CR_5 . En algunas realizaciones, Z y U son ambos C (es decir un átomo de carbono); estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (IIIe) como se muestra a continuación:



donde cada variable de la Fórmula (IIIe) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

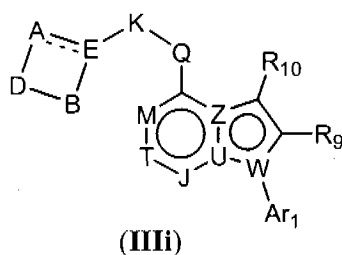
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde V es un enlace; estas realizaciones se representan mediante la Fórmula (IIIg) como se muestra a continuación:



donde cada variable de la Fórmula (IIIg) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

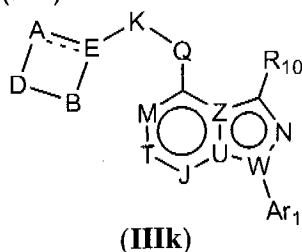
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde W es N.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde X es CR₉ e Y es CR₁₀. En algunas realizaciones, V es un enlace y se representa mediante la Fórmula (IIIi):



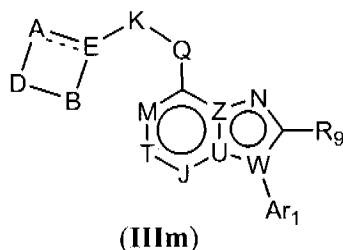
donde cada variable de la Fórmula (IIIi) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones W es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde X es N e Y es CR₁₀. En algunas realizaciones, V es un enlace y se representa mediante la Fórmula (IIIk):



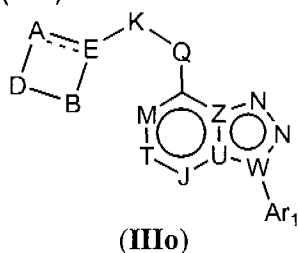
donde cada variable de la Fórmula (IIIk) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones W es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde X es CR₉ e Y es N. En algunas realizaciones, V es un enlace y se representa mediante la Fórmula (III_m):



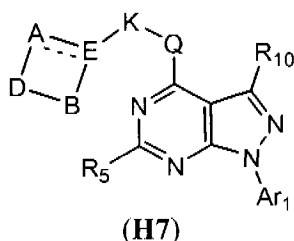
donde cada variable de la Fórmula (III_m) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones W es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde X e Y son ambos N. En algunas realizaciones, V es un enlace y se representa mediante la Fórmula (III_o):



donde cada variable de la Fórmula (III_o) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones W es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (H7):



donde:

A es $-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

B es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

E es CH;

--- es un enlace simple;

D es N-R_2 ;

K es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, o un enlace;

Q es O, S, S(O), S(O)₂, NH;

R₅ es H, CH₃ o N(CH₃)₂;

R₁₀ es H o CH₃;

R₂ es $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}\text{R}_{24}$, $-\text{R}_{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{24}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{25}\text{R}_{24}$, o $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{R}_{24}$, donde R₂₄ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilsulfonilo C₁₋₄, amino, carboalcoxi-C₁₋₆, carboxi, ciano, C₃₋₇, cicloalquilo, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dichos alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C₁₋₄, y heterocíclico; y R₂₅ y R₂₆ son cada uno independientemente H o alquilo 1-8; y

Ar₁ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, y R₁₇; donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi,

ciano, dialquilamino C_{2-6} , halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4} , carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6} , heterocíclico, carbonilo heterocíclico y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-7} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , carboxi, cicloalquilo C_{3-7} , dialquilamino C_{2-6} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por C_{1-4} alcoxi e hidroxilo; y

R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-4} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} , y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (H7):

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

E es CH ;

- - - es un enlace simple;

D es $N-R_2$;

K es un enlace;

Q es O, o NH;

R_5 y R_{10} son ambos H;

R_2 es $-C(O)OR_{24}$ donde R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} , cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , alquilsulfonilo C_{1-4} , amino, carboalcoxi C_{1-6} , carboxi,

ciano, cicloalquilo C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, halolaquilo C₁₋₄, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fenoxi; y

Ar₁ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇; donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, dialquialmino C₂₋₆, heterocíclico, heterocíclicocarbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, cicloalcoxi C₃₋₇, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (H7):

donde:

A y B son ambos -CH₂CH₂-;

E es CH;

--- es un enlace simple;

D es N-R₂

K es un enlace;

Q es O, o NH;

R₅ y R₁₀ son ambos H;

R₂ es -C(O)OR₂₄ donde R₂₄ es alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₇;

Ar₁ es fenilo, 3-piridilo, o 2-piridilo cada uno opcionalmente sustituidos con R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇,

donde R₁₃ se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C₂₋₆, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₄, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carbamimidoilo, dialquilamino C₂₋₆, heterocíclico, carbonilo heterocíclico y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, carboxi, dialquilamino C₂₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dichos alquilo C₁₋₇ y alquilcarboxamida C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo; y

R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son cada uno independientemente CH₃, o F.

En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo formado por metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *iso*-propoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, *iso*-butoxycarbonilo, y *n*-pentiloxycarbonilo.

En algunas realizaciones, R₁₁ se selecciona del grupo formado por sulfamoilo [es decir, -S(O)₂NH₂],

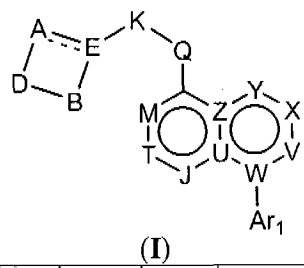
acetilsulfamoilo [es decir, -S(O)₂NHC(O)CH₃],

propionilsulfamoilo [es decir, -S(O)₂NHC(O)CH₂CH₃],

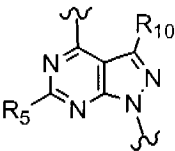
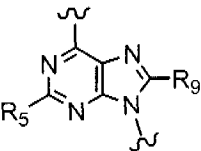
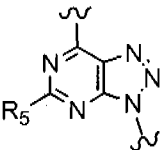
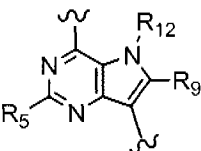
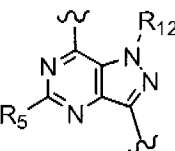
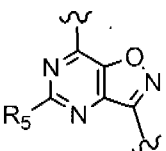
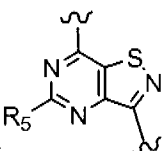
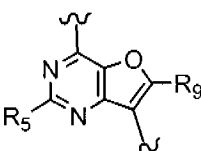
butirilsulfamoilo [es decir, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$],
pentanoilsulfamoilo [es decir, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$],
metansulfonilo [es decir, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$],
etansulfonilo [es decir, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$],
propan-1-sulfonilo [es decir, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$],
hidroximetilo (es decir, $-\text{CH}_2\text{OH}$),
2-hidroxietilo (es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
3-hidroxipropilo (es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
4-hidroxi-butilo (es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
fosfonooximetilo [es decir, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$],
2-fosfonooxi-etilo [es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$],
3-fosfonooxi-propilo [es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$], y
4-fosfonooxi-butilo [es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$].

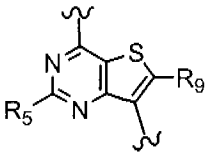
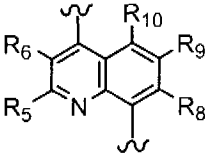
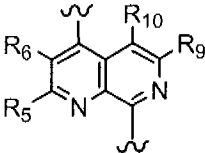
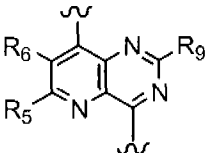
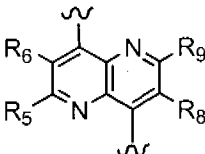
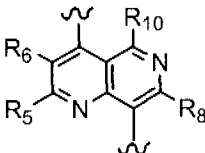
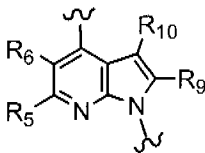
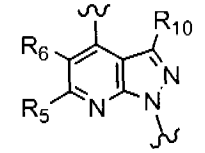
Los inventores han descubierto que diversos anillos aromáticos fusionados se pueden utilizar en la presente invención. El sistema de anillos fusionados se representa genéricamente por el anillo designado por las variables G, F, J, U, W, V, X, Y y Z de la Fórmula (I) además de otras fórmulas descritas en la presente. En algunas realizaciones, el anillo fusionado es un anillo fusionado 6-6 donde dos átomos del anillo (es decir, U y Z) son mutuamente compartidos por ambos anillos. En algunas realizaciones, el sistema de anillos fusionados es un anillo fusionado 6-5 donde dos átomos del anillo (es decir, U y Z) son mutuamente compartidos por ambos anillos. Entre los anillos fusionados representativos de la presente invención se incluyen, sin limitaciones, los descritos en la TABLA 6 que se muestra a continuación:

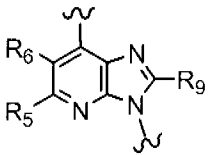
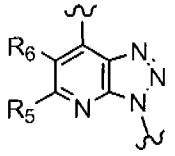
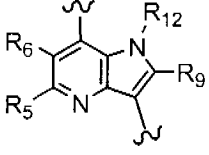
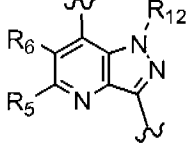
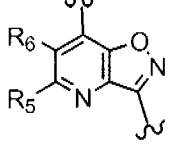
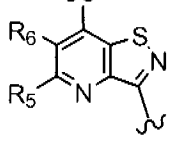
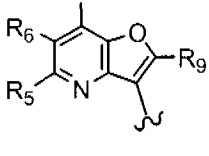
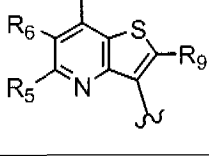
TABLA 6

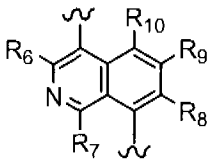
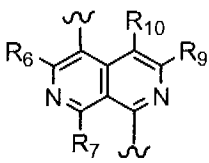
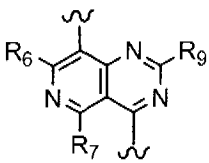
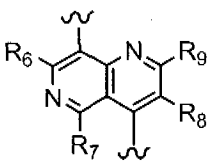
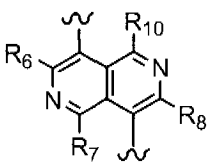
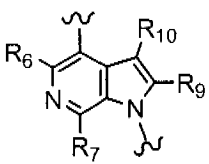
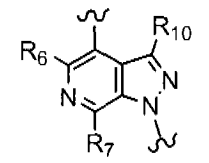
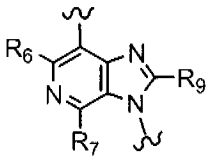


No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H1		N	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H2		N	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	N	C	C	C
H3		N	CR ₅	N	N	CR ₉	N	C	C	C
H4		N	CR ₅	N	N	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H5		N	CR ₅	N	CR ₁₀	N	CR ₈	C	C	C
H6		N	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	Un enlace	N	C	C

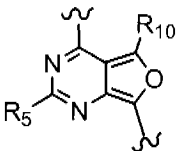
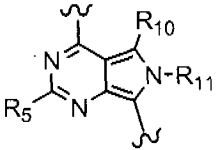
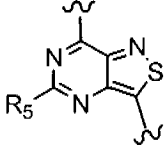
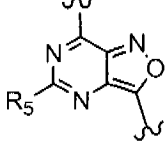
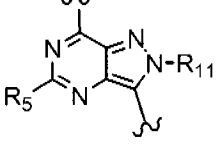
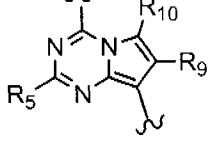
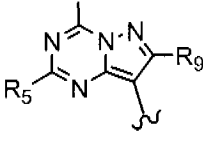
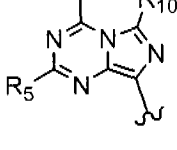
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H7		N	CR ₅	N	CR ₁₀	N	Un enlace	N	C	C
H8		N	CR ₅	N	N	CR ₉	Un enlace	N	C	C
H9		N	CR ₅	N	N	N	Un enlace	N	C	C
H10		N	CR ₅	N	NR ₁₂	CR ₉	Un enlace	C	C	C
H11		N	CR ₅	N	NR ₁₂	N	Un enlace	C	C	C
H12		N	CR ₅	N	O	N	Un enlace	C	C	C
H13		N	CR ₅	N	S	N	Un enlace	C	C	C
H14		N	CR ₅	N	O	CR ₉	Un enlace	C	C	C

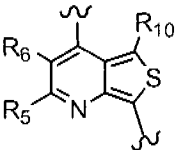
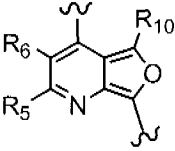
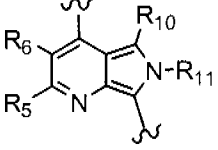
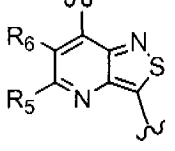
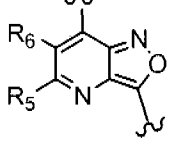
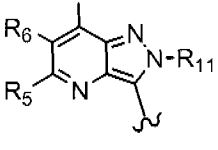
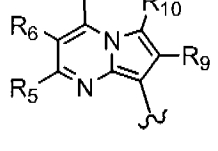
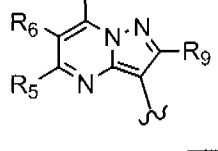
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H15		N	CR ₅	N	S	CR ₉	Un enlace	C	C	C
H16		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H17		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	N	C	C	C
H18		CR ₆	CR ₅	N	N	CR ₉	N	C	C	C
H19		CR ₆	CR ₅	N	N	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H20		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	N	CR ₈	C	C	C
H21		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	Un enlace	N	C	C
H22		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	N	Un enlace	N	C	C

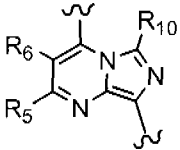
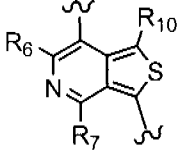
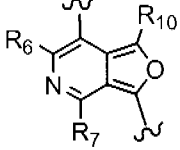
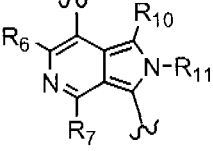
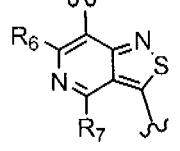
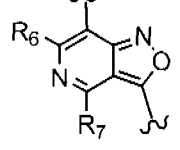
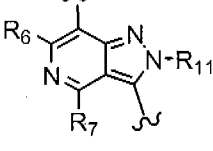
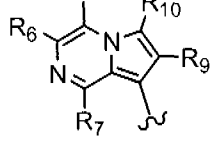
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H23		CR ₆	CR ₅	N	N	CR ₉	Un enlace	N	C	C
H24		CR ₆	CR ₅	N	N	N	Un enlace	N	C	C
H25		CR ₆	CR ₅	N	NR ₁₂	CR ₉	Un enlace	C	C	C
H26		CR ₆	CR ₅	N	NR ₁₂	N	Un enlace	C	C	C
H27		CR ₆	CR ₅	N	O	N	Un enlace	C	C	C
H28		CR ₆	CR ₅	N	S	N	Un enlace	C	C	C
H29		CR ₆	CR ₅	N	O	CR ₉	Un enlace	C	C	C
H30		CR ₆	CR ₅	N	S	CR ₉	Un enlace	C	C	C

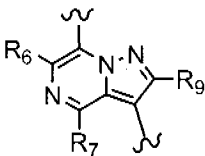
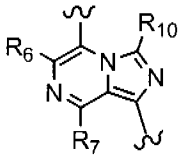
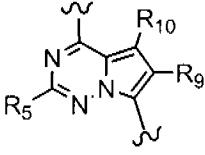
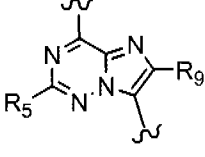
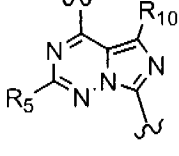
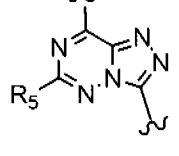
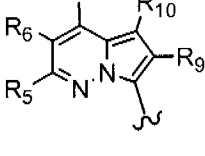
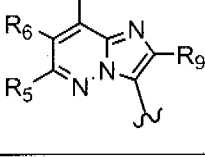
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H31		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H32		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	N	C	C	C
H33		CR ₆	N	CR ₇	N	CR ₉	N	C	C	C
H34		CR ₆	N	CR ₇	N	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H35		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	N	CR ₈	C	C	C
H36		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	Un en-lace	N	C	C
H37		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	N	Un en-lace	N	C	C
H38		CR ₆	N	CR ₇	N	CR ₉	Un en-lace	N	C	C

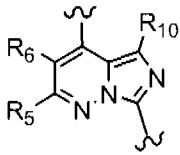
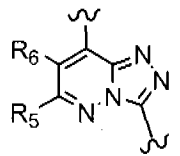
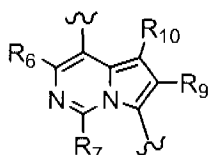
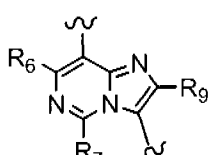
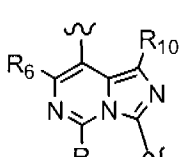
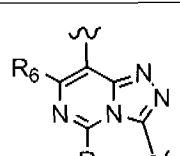
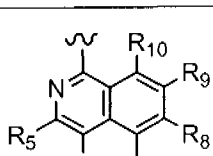
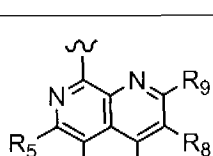
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H39		CR ₆	N	CR ₇	N	N	Un enlace	N	C	C
H40		CR ₆	N	CR ₇	NR ₁₂	CR ₉	Un enlace	C	C	C
H41		CR ₆	N	CR ₇	NR ₁₂	N	Un enlace	C	C	C
H42		CR ₆	N	CR ₇	O	N	Un enlace	C	C	C
H43		CR ₆	N	CR ₇	S	N	Un enlace	C	C	C
H44		CR ₆	N	CR ₇	O	CR ₉	Un enlace	C	C	C
H45		CR ₆	N	CR ₇	S	CR ₉	Un enlace	C	C	C
H46		N	CR ₅	N	CR ₁₀	S	Un enlace	C	C	C

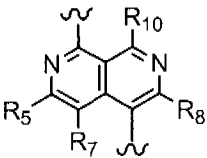
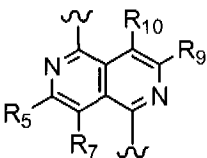
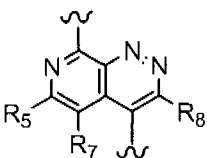
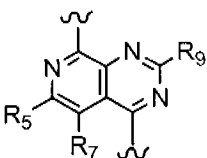
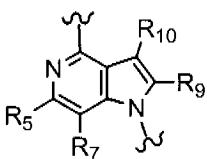
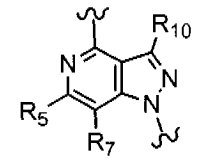
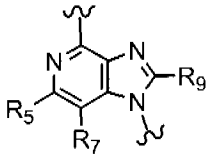
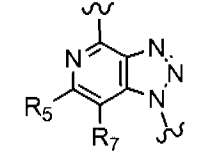
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H47		N	CR ₅	N	CR ₁₀	O	Un enlace	C	C	C
H48		N	CR ₅	N	CR ₁₀	NR ₁₁	Un enlace	C	C	C
H49		N	CR ₅	N	N	S	Un enlace	C	C	C
H50		N	CR ₅	N	N	O	Un enlace	C	C	C
H51		N	CR ₅	N	N	NR ₁₁	Un enlace	C	C	C
H52		N	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	Un enlace	C	N	C
H53		N	CR ₅	N	N	CR ₉	Un enlace	C	N	C
H54		N	CR ₅	N	CR ₁₀	N	Un enlace	C	N	C

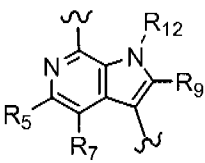
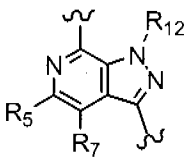
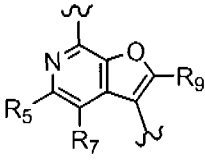
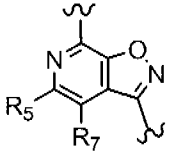
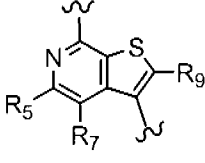
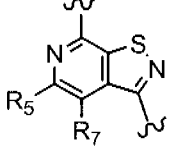
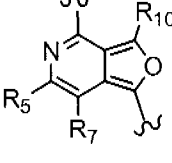
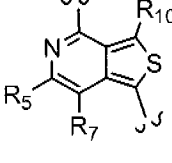
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H55		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	S	Un enlace	C	C	C
H56		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	O	Un enlace	C	C	C
H57		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	NR ₁₁	Un enlace	C	C	C
H58		CR ₆	CR ₅	N	N	S	Un enlace	C	C	C
H59		CR ₆	CR ₅	N	N	O	Un enlace	C	C	C
H60		CR ₆	CR ₅	N	N	NR ₉	Un enlace	C	C	C
H61		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	Un enlace	C	N	C
H62		CR ₆	CR ₅	N	N	CR ₉	Un enlace	C	N	C

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H63		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	N	Un enlace	C	N	C
H64		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	S	Un enlace	C	C	C
H65		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	O	Un enlace	C	C	C
H66		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	NR ₁₁	Un enlace	C	C	C
H67		CR ₆	N	CR ₇	N	S	Un enlace	C	C	C
H68		CR ₆	N	CR ₇	N	O	Un enlace	C	C	C
H69		CR ₆	N	CR ₇	N	NR ₁₁	Un enlace	C	C	C
H70		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	Un enlace	C	N	C

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H71		CR ₆	N	CR ₇	N	CR ₉	Un enlace	C	N	C
H72		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	N	Un enlace	C	N	C
H73		N	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	Un enlace	C	C	N
H74		N	CR ₅	N	N	CR ₉	Un enlace	C	C	N
H75		N	CR ₅	N	CR ₁₀	N	Un enlace	C	C	N
H76		N	CR ₅	N	N	N	Un enlace	C	C	N
H77		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	Un enlace	C	C	N
H78		CR ₆	CR ₅	N	N	CR ₉	Un enlace	C	C	N

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H79		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	N	Un enlace	C	C	N
H80		CR ₆	CR ₅	N	N	N	Un enlace	C	C	N
H81		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	Un enlace	C	C	N
H82		CR ₆	N	CR ₇	N	CR ₉	Un enlace	C	C	N
H83		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	N	Un enlace	C	C	N
H84		CR ₆	N	CR ₇	N	N	Un enlace	C	C	N
H85		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H86		N	CR ₅	CR ₇	N	CR ₉	CR ₈	C	C	C

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H87		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	N	CR ₈	C	C	C
H88		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	N	C	C	C
H89		N	CR ₅	CR ₇	N	N	CR ₈	C	C	C
H90		N	CR ₅	CR ₇	N	CR ₉	N	C	C	C
H91		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	Un enlace	N	C	C
H92		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	N	Un enlace	N	C	C
H93		N	CR ₅	CR ₇	N	CR ₉	Un enlace	N	C	C
H94		N	CR ₅	CR ₇	N	N	Un enlace	N	C	C

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H95		N	CR ₅	CR ₇	NR ₁₂	CR ₉	Un enlace	C	C	C
H96		N	CR ₅	CR ₇	NR ₁₂	N	Un enlace	C	C	C
H97		N	CR ₅	CR ₇	O	CR ₉	Un enlace	C	C	C
H98		N	CR ₅	CR ₇	O	N	Un enlace	C	C	C
H99		N	CR ₅	CR ₇	S	CR ₉	Un enlace	C	C	C
H100		N	CR ₅	CR ₇	S	N	Un enlace	C	C	C
H101		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	O	Un enlace	C	C	C
H102		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	S	Un enlace	C	C	C