

Ans



Industria y C
SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7



No. 14-237320-00000-0000

Fecha: 2014-10-27 15:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folia: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-117641-00007-0000

Fecha: 2014-10-27 15:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folia: 5

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO HETERODIARIOS Y SUS USOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE MILLENNIUM PHARMACEUTICALS.

DOMICILIO CAMBRIDGE, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA.

22. BOGOTÁ, D.C., OCTUBRE 2014.



No. 14-237320-00000-0000

Fecha: 2014-10-27 15:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

**DIRECCIÓN DE NUEV
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y F**



No. 13-117641-00007-0000

Fecha: 2014-10-27 15:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular		Ciudad
Estados Unidos de América	40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139		Cambridge
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico	
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500	

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro

79.143.366

20.281

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
AV. 82 No. 10 62 Piso 6		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISIÓN

Expediente 13.117.641

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No. 14-0097595 Fecha 12/09/2014

6. Anexos



Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación



Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación



Número de documento que ordena la comisión o fusión o división



Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Alvaro Correa Ordoñez

Nombre y apellidos

C.C. 79.143.366

Firma

Tarjeta Profesional 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

2014/052

3



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0097595

Bogotá D.C., Septiembre 12 de 2014 - 17:26:11

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	634507020	12/09/2014	103.900.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-237320-00000-0000

Fecha: 2014-10-27 15:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-117641-00007-0000

Fecha: 2014-10-27 15:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 12 de 2014 - 17:26:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 113092

Bogotá D.C., Octubre 24 de 2014 - 11:51:14

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	84626	05/08/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	97628	12/09/2014		335.000.00
RECIBO DE CA	999999999	97629	12/09/2014		335.000.00
RECIBO DE CA	999999999	101672	23/09/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	101673	23/09/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	101674	23/09/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106577	07/10/2014		1.545.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106751	07/10/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106752	07/10/2014		1.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
73 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	2.263.000.00
			\$2.263.000.00

=====

SON: **DOS MILLONES DOSCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-237320-00000-0000

Fecha: 2014-10-27 15:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-117641-00007-0000

Fecha: 2014-10-27 15:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No.

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (57) 312 5000

Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 24 de 2014 - 11:51:14

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>14</u> / <u>10</u> / <u>27</u> AAAA MM DD	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		Recorrido:	
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-117641	07	
2	14-237320	0	
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CDX
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El cd contiene:
 6 archivos en formato pdf, procesados
 y subidos al sistema

UVI

HETEROARILOS Y SUS USOSANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] Las fosfatidilinositol 3-quinazas (PI3K) son una familia de lípido quinazas que fosforilan la fosfatidilinositol en la posición 3' del anillo inositol. PI3K se compone de varias clases de genes, que incluyen Clase IA, IB, II y III y algunas de estas clases contienen varias isoformas (revisado en Engelman et al., Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)). Sumado a la complejidad de esta familia es el hecho de que PI3K actúa como heterodímeros, que comprende un dominio catalítico y un dominio regulatorio. La familia PI3K está estructuralmente relacionada a un grupo más grande de lípido y serina/treonina proteína quinazas conocidas como la fosfatidilinositol 3-quinaza como quinazas (PIKK), que también incluye ADN-PK, ATM, ATR, mTOR, TRRAP y SMG1.

[0002] PI3K se activa corriente abajo de varias señales mitogénicas mediadas a través del receptor de las tirosina quinazas y posteriormente estimula una variedad de resultados biológicos; que incluye el aumento de la supervivencia celular, progresión del ciclo celular, crecimiento celular, metabolismo celular, migración celular y angiogénesis (revisado en Cantley, Science 296:1655-57 (2002); Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005); Engelman et al., Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)). En consecuencia, la hiperactivación de PI3K se asocia con numerosos trastornos hiperproliferativos, inflamatorios o cardiovasculares; que incluyen cáncer, inflamación y enfermedad cardiovascular.

[0003] Existen numerosas aberraciones genéticas que producen la señalización de PI3K constitutiva, que

incluyen las mutaciones activas en PI3K misma (Hennessey et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005); revisado en Bader et al., Nature Reviews Cancer 5:921-9 (2005)); RAS (revisado en Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)) y corriente arriba del receptor de las tirosina quinasas (revisado en Zwick et al., Trends in Molecular Medicine 8:17-23 (2002)) así como las mutaciones de inactivación en el supresor del tumor PTEN (revisado en Culli et al., Nature Reviews Cancer 6:184-92 (2006)). Se ha comprobado que las mutaciones en cada una de estas clases de genes son oncogénicas y se hallan comúnmente en una variedad de cánceres.

[0004] Las moléculas definidas en esta invención inhiben la actividad de PI3K y en consecuencia pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos proliferativos, inflamatorios o cardiovasculares. Los casos en que las mutaciones de la vía de PI3K se han vinculado a los trastornos proliferativos, donde las moléculas definidas en esta invención pueden tener beneficio terapéutico incluyen tumores benignos y malignos y cánceres de diverso linaje, que incluyen pero sin limitación los derivados de colon (Samuels et al., Science 304:554 (2004); revisado en Karakas et al., British Journal de Cancer 94: 455-59 (2006)), hígado (revisado en Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)), intestino (revisado en Hennessey et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)), estómago (Samuels et al., Science 304:554 (2004); revisado en Karakas et al., British Journal de Cancer 94: 455-59 (2006)), esófago (Phillips et al., International Journal de Cancer 118:2644-6 (2006)); páncreas (revisado en Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)); piel (revisado en Hennessey et al., Nature Reviews Drug

Discovery 4:988-1004 (2005)), próstata (revisado en Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)), pulmón (Samuels et al., Science 304:554 (2004); revisado en Karakas et al., British Journal de Cancer 94: 455-59 (2006)), mamas (Samuels et al., Science 304:554 (2004); Isakoff et al., Can Res 65:10992-1000 (2005); revisado en Karakas et al., British Journal de Cancer 94: 455-59 (2006)), endometrio (Oda et al., Can Res 65:10669-73 (2005); revisado en Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)), cuello uterino (revisado en Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)); ovario (Shaïesteh et al., Nature Genetics 21:99-102 (1999); revisado en Karakas et al., British Journal de Cancer 94: 455-59 (2006)), testículos (Moul et al., Genes Chromosomes Cancer 5:109-18 (1992); Di Vizio et al., Oncogene 24:1882-94 (2005)), células hematológicas (revisado en Karakas et al., British Journal de Cancer 94: 455-59 (2006); Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)), páncreas (revisado en Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)), tiroides (revisado en Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003); revisado en Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)); cerebro (Samuels et al., Science 304:554 (2004); revisado en Karakas et al., British Journal de Cancer 94: 455-59 (2006)), vejiga (Lopez-Knowles et al., Cancer Research 66:7401-7404 (2006); Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)); riñón (revisado en Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)) y cabeza y cuello (revisado en Engelman et al., Nature Reviews Genetics 7:606-619 (2006)).

[0005] Otras clases de trastornos con señalización de la vía de PI3K aberrante con las moléculas definidas en

esta invención pueden tener beneficio terapéutico incluyen las enfermedades inflamatorias y cardiovasculares, que incluyen pero sin limitación alergias/anafilaxis (revisado en Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)), inflamación aguda y crónica (revisado en Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006); revisado en Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)), artritis reumatoidea (revisado en Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)); trastornos autoinmunes (revisado en Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)), trombosis (Jackson et al., Nature Medicine 11:507-14 (2005); revisado en Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)), hipertensión (revisado en Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)), hipertrofia cardíaca (revisado en Proud et al., Cardiovascular Research 63:403-13 (2004)) e insuficiencia cardíaca (revisado en Mocanu et al., British Journal of Pharmacology 150:833-8 (2007)).

[0006] La clasificación de la proteína vacuolar 34 (VPS34) es el único miembro de la familia PI3K de clase III. VPS34 actúa en la formación y tráfico de múltiples vesículas intracelulares, que incluyen vacuolas, endosomas, cuerpos multivesiculares, lisosomas y autofagosomas (revisado en Backer Biochem J 2008; Yan y Backer Biochem J 2007). VPS34 realiza estas actividades por la fosforilación de las PtdIns que forman PtdIns3P, que producen el reclutamiento y la localización de una variedad de dominios FYVE y PX que contienen las proteínas efectoras que facilitan la formación, elongación y movimiento vesicular. A nivel celular, la inhibición de VPS34 produce defectos en la clasificación

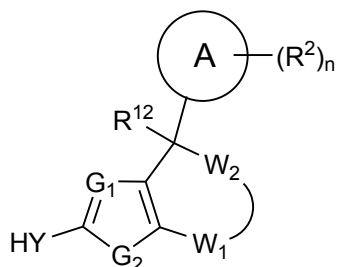
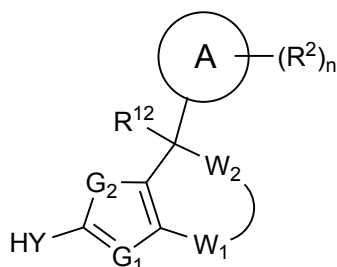
y autofagia de proteínas. Como se define en términos generales, la autofagia es un proceso regulado por el cual las células catabolizan los componentes subcelulares dirigidos para la degradación por su encapsulación en las vesículas de membrana doble que luego se fusionan con los lisosomas. Se ha caracterizado que la autofagia ocurre durante los tiempos de privación de nutrientes, pero también cumple un papel en la homeostasis y funciones celulares y tisulares normales, que incluyen el desarrollo de múltiples tipos de tejidos, la respuesta inmune, la depuración de agregados neuronales y la supresión tumoral. Además de funcionar en la formación y movimiento de las vesículas, VPS34 también puede participar en varias vías de transducción de señales (revisado en Backer Biochem J 2008). Debido a que VPS34 cumple un papel importante en muchos procesos celulares que incluyen autofagia, los inhibidores de VPS34 pueden tener aplicación terapéutica en numerosas enfermedades, que incluyen pero sin limitación cáncer, trastornos musculares, neurodegeneración, enfermedad inflamatoria, enfermedad infecciosa y otras enfermedades relacionadas con la edad (revisado en Shintani y Klionshi Science 2004; Kondo et al Nat Rev Cancer 2005; Delgado et al Immunol Rev 2009).

[0007] Sin duda, puede ser beneficioso proporcionar nuevos inhibidores de PI3K que poseen buenas propiedades terapéuticas, especialmente para el tratamiento de trastornos proliferativos, inflamatorios o cardiovasculares.

[0008] *1. Descripción general de compuestos de la invención:*

[0009] Esta invención proporciona compuestos que son inhibidores de PI3K y, conforme a ello, son de utilidad

para el tratamiento de trastornos proliferativos, inflamatorios o cardiovasculares. Los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **I-A** o **I-B**:

**I-A****I-B**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, -CN, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

G_2 es S, O o NR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que

tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido,

en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

W_1 está seleccionado de $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$ o $-NR^{4a}C(S)-$, en donde:

W_2 es $-(C-W_3)_r$ o dos apariciones cualesquiera de W_2 es, de modo independiente, $-C(R^5)=C(R^5)-$;

en donde cada aparición de W_3 es, de modo independiente, $-(R^5)_2$ o $=O$;

r es 0 a 3;

cada aparición de R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o $-C(O)OR^{4c}$;

cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

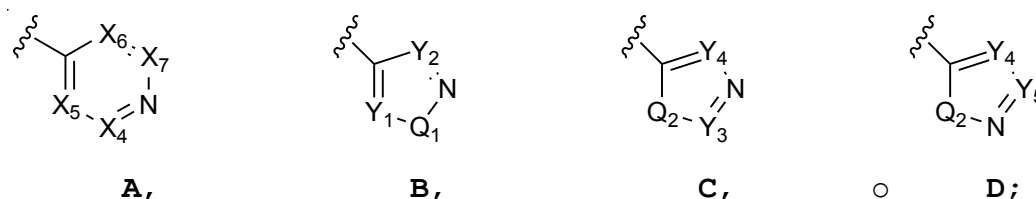
cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{4c}$ o $-N(R^{4a})_2$;

cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^5 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

cada aparición de R^{5a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene

1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$ o $-SO_2NR^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$,

$-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ o $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$ o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

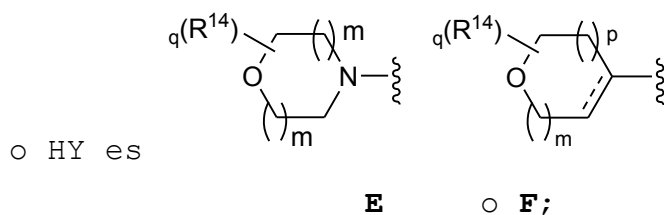
en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R⁶ es, de modo independiente, hidrógeno, -C(O)R^{6a}, -CO₂R^{6a}, -C(O)N(R^{6b})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂N(R^{6b})₂ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo

independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, -R^{14c}, -N(R^{14b})₂, -OR^{14b}, -SR^{14c}, -S(O)₂R^{14c}, -C(O)R^{14b}, -C(O)OR^{14b}, -C(O)N(R^{14b})₂, -S(O)₂N(R^{14b})₂, -OC(O)N(R^{14b})₂, -N(R^{14e})C(O)R^{14b}, -N(R^{14e})SO₂R^{14c}, -N(R^{14e})C(O)OR^{14b}, -N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})₂ o -N(R^{14e})SO₂N(R^{14b})₂ o dos apariciones de R^{14b}, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

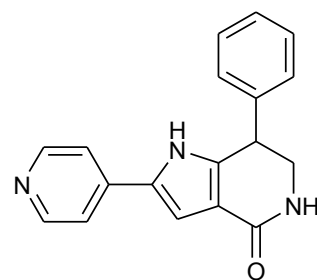
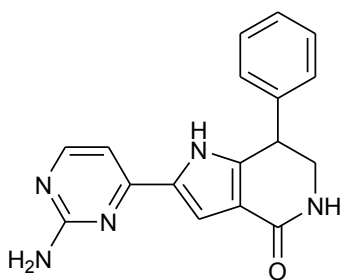
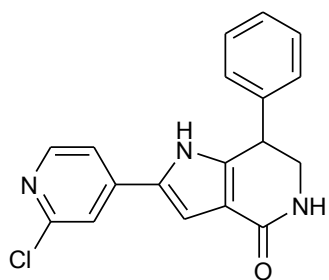
T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por - $N(R^{14b})$ -, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O) $N(R^{14b})$ -, -S(O)₂ $N(R^{14b})$ -, -OC(O) $N(R^{14b})$ -, - $N(R^{14b})$ C(O)-, - $N(R^{14b})$ SO₂-, - $N(R^{14b})$ C(O)O-, -NR^{14b} C(O) $N(R^{14b})$ -, - $N(R^{14b})$ S(O)₂ $N(R^{14b})$ -, -OC(O)- o -C(O) $N(R^{14b})$ -O- o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

m es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2,

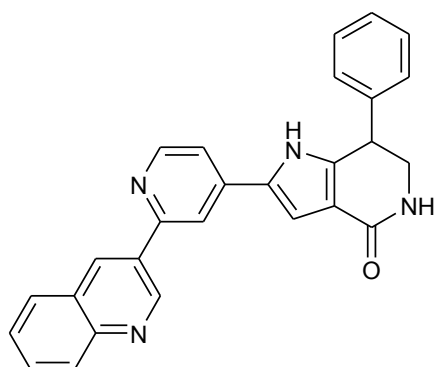
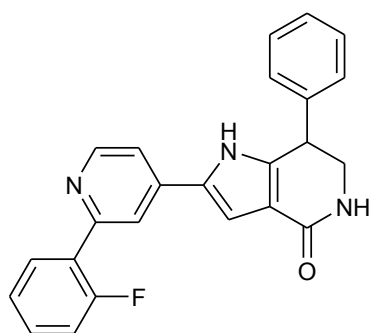
siempre que, para los compuestos de la fórmula I-B, los compuestos sean distintos de:



,

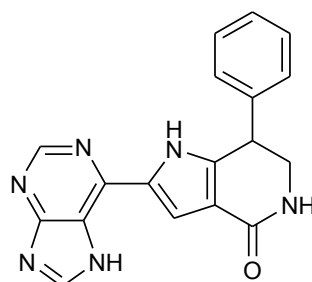
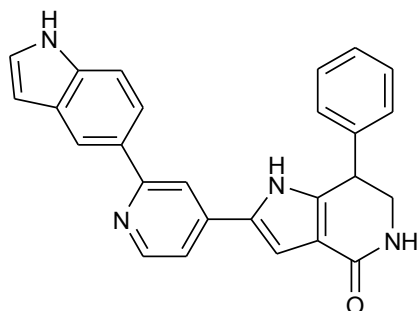
,

,



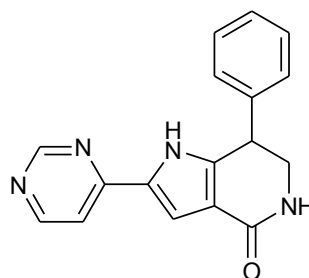
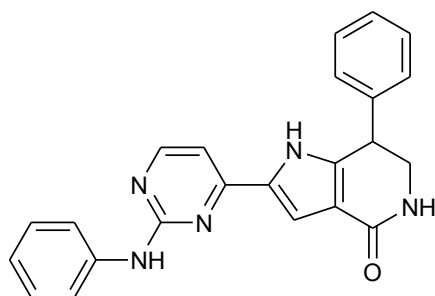
,

,



,

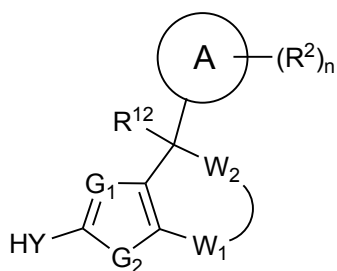
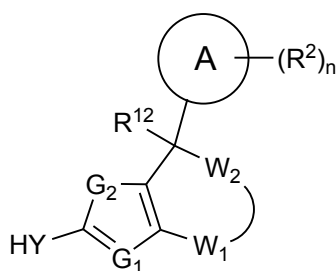
,



, o

.

[0010] En otro aspecto, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **I-A** o **I-B**:

**I-A****I-B**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, -CN, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

G_2 es S, O o NR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de

5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que

tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

W_1 está seleccionado de $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$ o $-NR^{4a}C(S)-$, en donde:

W_2 es $-(C-W_3)_r$ o dos apariciones cualesquiera de W_2 es, de modo independiente, $-C(R^5)=C(R^5)-$;

en donde cada aparición de W_3 es, de modo independiente, $-(R^5)_2$ o $=O$;

r es 0 a 3;

cada aparición de R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o $-C(O)OR^{4c}$;

cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{4c}$ o $-N(R^{4a})_2$;

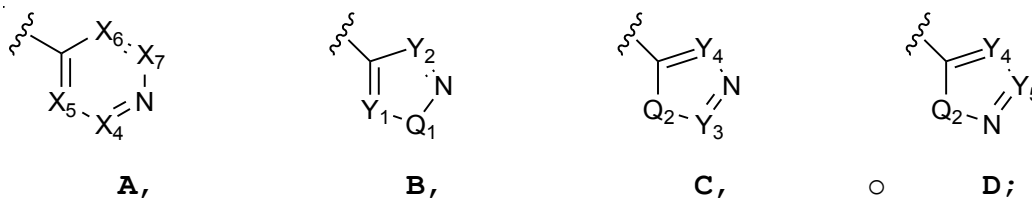
cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^5 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido

seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

cada aparición de R^{5a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$ o $-SO_2NR^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ o

$N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo

de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

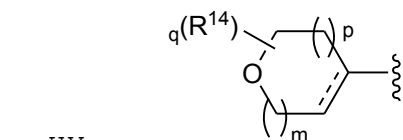
en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente,

de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



F;

en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o -

$N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre,

arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

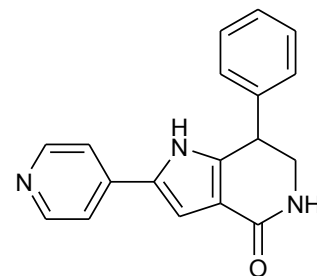
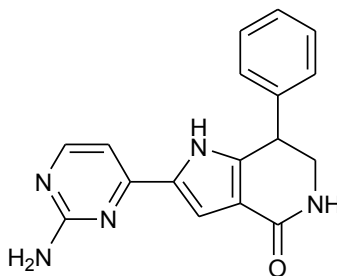
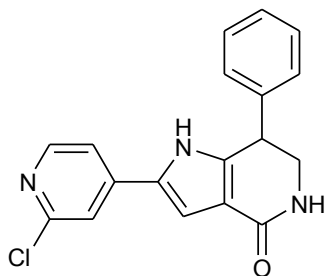
T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})-O-$ o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

m es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2,

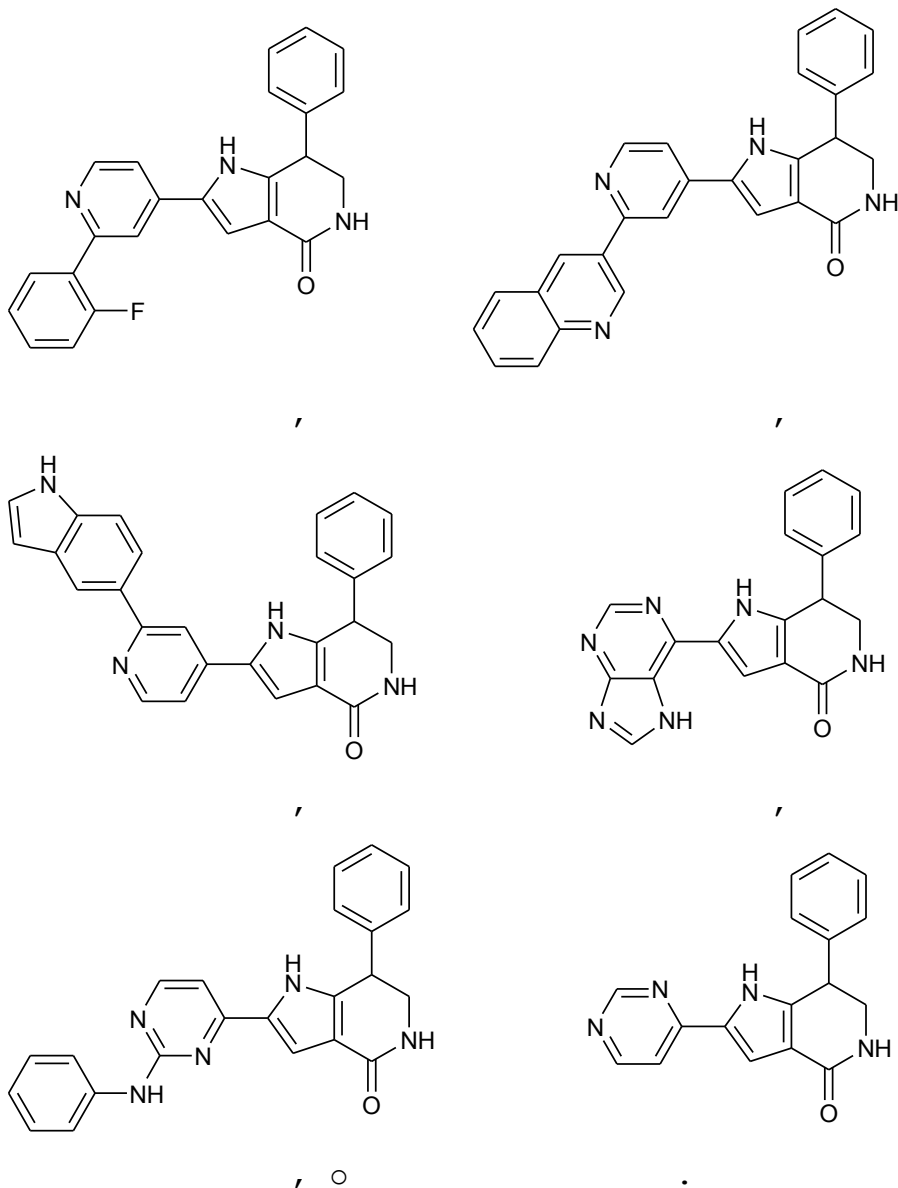
siempre que, para los compuestos de la fórmula I-B, los compuestos sean distintos de:



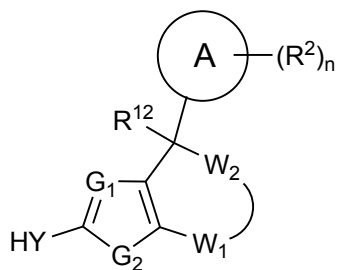
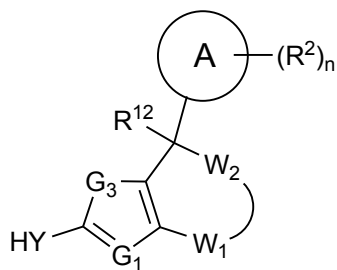
,

,

,



[0011] En otro aspecto, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **I-A** o **I-C**:

**I-A****I-C**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, -CN, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

G_2 es S, O o NR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

G_3 es S o O.

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, -

$N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5

heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

W_1 está seleccionado de $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-$

$S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$ o $-NR^{4a}C(S)-$, en donde:

W_2 es $-(C-W_3)_r$ o dos apariciones cualesquiera de W_2 es, de modo independiente, $-C(R^5)=C(R^5)-$;

en donde cada aparición de W_3 es, de modo independiente, $-(R^5)_2$ o $=O$;

r es 0 a 3;

cada aparición de R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o $-C(O)OR^{4c}$;

cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{4c}$ o $-N(R^{4a})_2$;

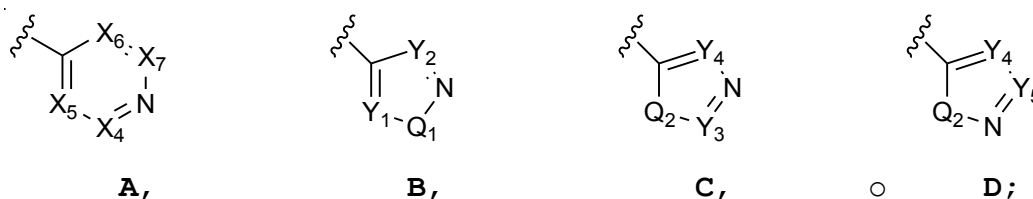
cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^5 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

cada aparición de R^{5a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado

de:



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$ o $-SO_2NR^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ o $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que

tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros,

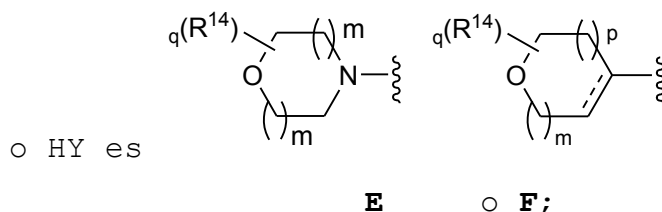
heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno,

oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

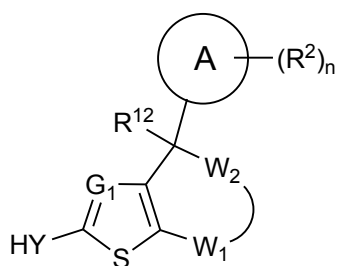
T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})O-$ o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

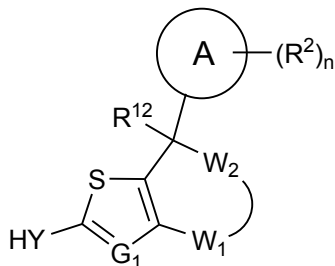
m es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2.

[0012] En otro aspecto, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **II-A** o **II-B**:



II-A



II-B

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, $-CN$, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, $-O-$, $-N(R^{1a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1

heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_1-4 opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

W_1 está seleccionado de $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$ o $-NR^{4a}C(S)-$, en donde:

W_2 es $-(C-W_3)_r$ o dos apariciones cualesquiera de W_2 es, de modo independiente, $-C(R^5)=C(R^5)-$;

en donde cada aparición de W_3 es, de modo independiente, $-(R^5)_2$ o $=O$;

r es 0 a 3;

cada aparición de R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o $-C(O)OR^{4c}$;

cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

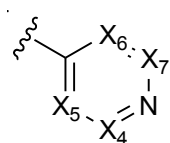
cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{4c}$ o $-N(R^{4a})_2$;

cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

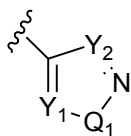
cada aparición de R^5 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

cada aparición de R^{5a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

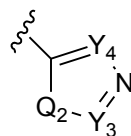
HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



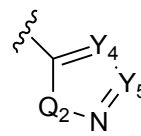
A,



B,



C,



o D;

en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$ o $-SO_2NR^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclico de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ o $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo

independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

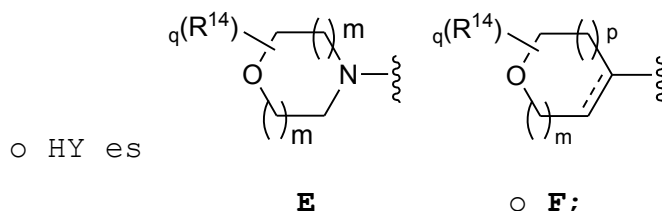
cada aparición de R^6 es, de modo independiente,

hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados,

de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10

miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por - $N(R^{14b})$ -, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{14b})-, -S(O)₂N(R^{14b})-, -OC(O)N(R^{14b})-, -N(R^{14b})C(O)-, -N(R^{14b})SO₂-, -N(R^{14b})C(O)O-, -NR^{14b} C(O)N(R^{14b})-, -

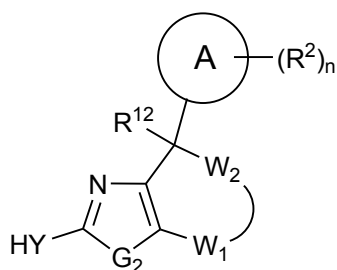
$N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})-O-$ o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

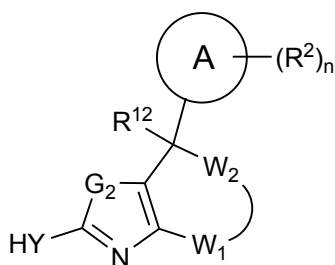
m es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2.

[0013] En otro aspecto, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **III-A** o **III-B**:



III-A



III-B

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_2 es S, O o NR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o

$-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5

heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

W_1 está seleccionado de $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-$

$S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$ o $-NR^{4a}C(S)-$, en donde:

W_2 es $-(C-W_3)_r$ o dos apariciones cualesquiera de W_2 es, de modo independiente, $-C(R^5)=C(R^5)-$;

en donde cada aparición de W_3 es, de modo independiente, $-(R^5)_2$ o $=O$;

r es 0 a 3;

cada aparición de R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o $-C(O)OR^{4c}$;

cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{4c}$ o $-N(R^{4a})_2$;

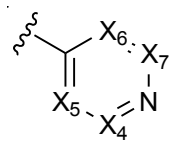
cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^5 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

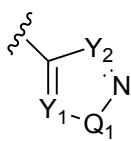
cada aparición de R^{5a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado

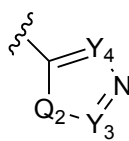
de:



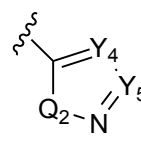
A,



B,



C,



o D;

en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$ o $-SO_2NR^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5

heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ o $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o R⁷ y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R⁷ es, de modo independiente, hidrógeno, -C(O)R^{7a}, -CO₂R^{7a}, -C(O)N(R^{7a})₂, -C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}, -SO₂R^{7a}, -SO₂N(R^{7a})₂ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10

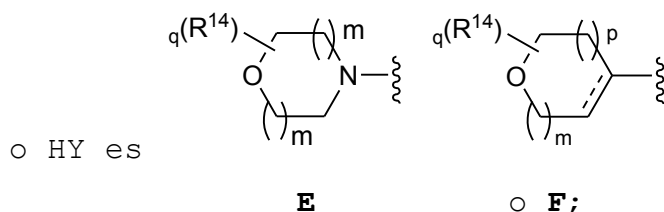
miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de

R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, $=O$, $=S$, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10

miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por -

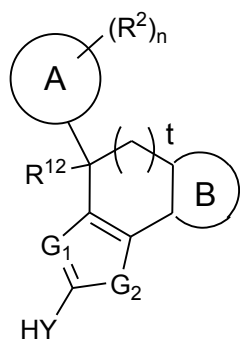
$N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})-O-$ o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

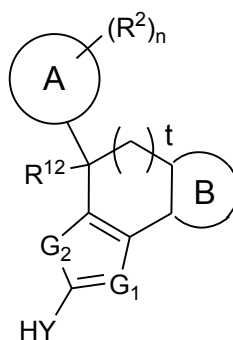
m es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2.

[0014] En otro aspecto, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **VI-A** o **VI-B**:



VI-A



VI-B

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, $-CN$, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, $-O-$, $-N(R^{1a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

G_2 es S, O o NR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

el anillo B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, siempre que el anillo B no tenga más de una aparición de oxígeno o azufre;

t es 1 a 3;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o

$-\text{N}(\text{R}^{12\text{e}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12\text{b}})_2$ o dos apariciones de $\text{R}^{12\text{b}}$, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de $\text{R}^{12\text{b}}$ es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de $\text{R}^{12\text{c}}$ es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de $\text{R}^{12\text{d}}$ es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5

heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

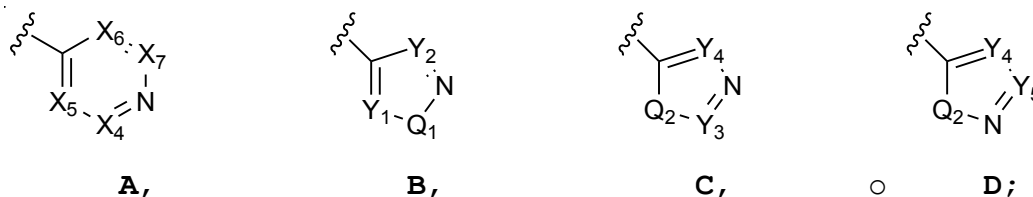
cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de

alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR^{4c} o -N(R^{4a})₂;

cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



en donde cada aparición de X₄, X₅, X₆ y X₇ es, de modo independiente, -CR¹⁰ o N, siempre que no más que dos apariciones de X₄, X₅, X₆ y X₇ son N;

cada aparición de Q₁ y Q₂ es, de modo independiente, S, O o -NR⁶;

cada aparición de Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ e Y₅ es, de modo independiente, -CR¹⁰ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X₄ y X₅, X₆ y X₇, Y₁ y Q₁, Y₃ y Q₂ o Y₄ e Y₅ tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde R¹⁰ es -R^{10b}, -V₁-R^{10c}, -T₁-R^{10b} o -V₁-T₁-R^{10b} en donde:

V₁ es -NR⁷-, -NR⁷-C(O)-, -NR⁷-C(S)-, -NR⁷-C(NR⁷)-, -NR⁷C(O)OR^{10a}-, -NR⁷C(O)NR⁷-, -NR⁷C(O)SR^{10a}-, -NR⁷C(S)OR^{10a}-, -NR⁷C(S)NR⁷-, -NR⁷C(S)SR^{10a}-, -NR⁷C(NR⁷)OR^{10a}-, -NR⁷C(NR⁷)NR⁷-,

$-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^{10a}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})-$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-\text{O}-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{SR}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ o $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo

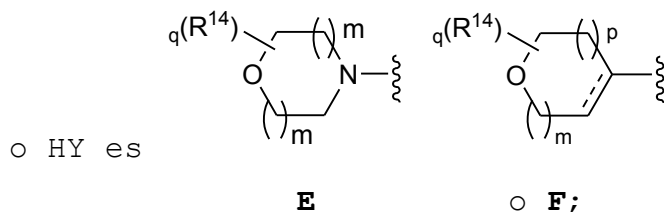
independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R⁶ es, de modo independiente, hidrógeno, -C(O)R^{6a}, -CO₂R^{6a}, -C(O)N(R^{6b})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂N(R^{6b})₂ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆,

cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo

opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

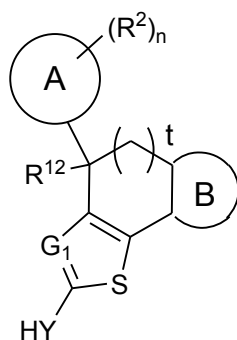
T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})-O-$ o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

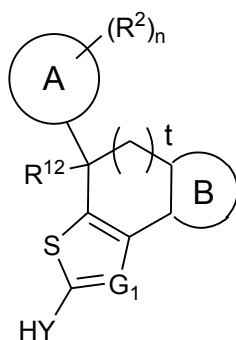
m es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2.

[0015] En otro aspecto, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **VII-A** o **VII-B**:



VII-A



VII-B

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, -CN, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

el anillo B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, siempre que el anillo B no tenga más de una aparición de oxígeno o azufre;

t es 1 a 3;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

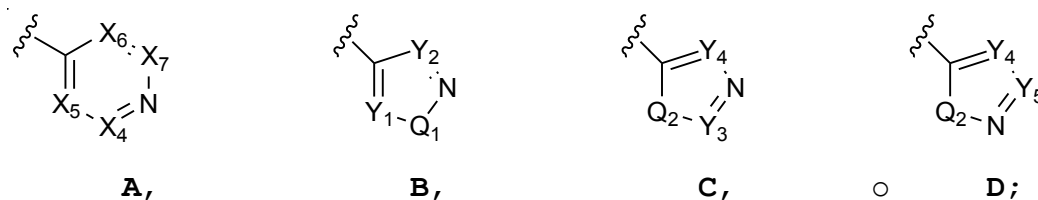
o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{4c}$ o $-N(R^{4a})_2$;

cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$ o $-SO_2NR^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-$

$\text{OC(O)N(R}^7\text{)}_2$, $-\text{N(R}^7\text{)C(O)R}^{10a}$, $-\text{N(R}^7\text{)SO}_2\text{R}^{10a}$,
 $-\text{N(R}^7\text{)C(O)OR}^{10a}$, $-\text{N(R}^7\text{)C(O)N(R}^7\text{)}_2$ o $-\text{N(R}^7\text{)SO}_2\text{N(R}^7\text{)}_2$ o un grupo opcionalmente
 sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo
 de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de
 nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que
 tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo
 opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros,
 heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo
 independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10
 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de
 nitrógeno, oxígeno o azufre, o

R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo
 heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales
 seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-\text{C(O)R}^{7a}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{C(O)N(R}^{7a}\text{)}_2$,
 $-\text{C(O)N(R}^{7a}\text{)-OR}^{7a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^{7a}\text{)}_2$ o un grupo
 opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10

miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

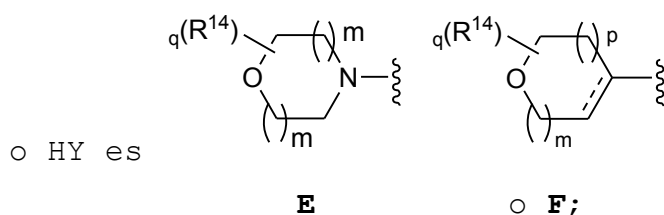
en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o

heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, $=O$, $=S$, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, -

$C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-$
 $OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-$
 $N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-$
 $N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} ,
 tomados junto con un átomo de nitrógeno al que
 están unidos, forman un anillo heterociclilo
 opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que
 tiene 0-1 heteroátomos adicionales
 seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo
 independiente, hidrógeno o un grupo
 opcionalmente sustituido seleccionado de
 alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10
 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que
 tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo
 independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre,
 arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10
 miembros que tiene 1-5 heteroátomos
 seleccionados, de modo independiente, de
 nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo
 independiente, un grupo opcionalmente
 sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 ,
 cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo
 de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos
 seleccionados, de modo independiente, de
 nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10
 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que
 tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo
 independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo
 independiente, hidrógeno o un cicloalifático de
 3-10 miembros opcionalmente sustituido,

heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

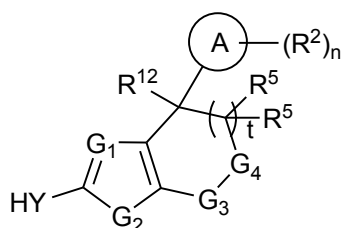
cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})-O-$ o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

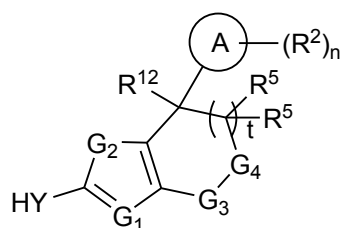
q es 0-6;

p es 0, 1 ó 2.

[0016] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos que tiene la estructura **VIII-A** o **VIII-B**:



VIII-A



VIII-B

o

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, -CN, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

G_2 es S, Se, O o NR^3 , donde R^3 es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

G_3 es C=O o SO_2 ;

G_4 es O o NR^{4a} , en donde R^{4a} es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^{12c}$, $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$, $-\text{OR}^{12b}$, $-\text{SR}^{12c}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$, $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$, $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$, $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ o $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de

4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

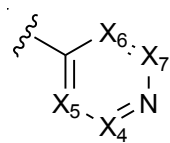
n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

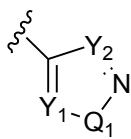
o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado

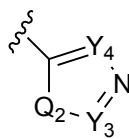
de:



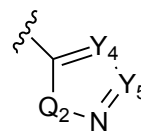
A,



B,



C,



o D;

en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$ o $-SO_2NR^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5

heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ o $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

R⁷ y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R⁷ es, de modo independiente, hidrógeno, -C(O)R^{7a}, -CO₂R^{7a}, -C(O)N(R^{7a})₂, -C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}, -SO₂R^{7a}, -SO₂N(R^{7a})₂ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10

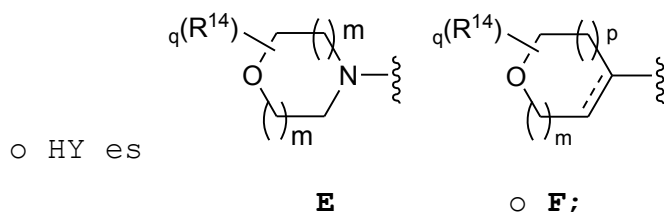
miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de

R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, cicloalifático de 3-10

miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por -

$N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})-O-$ o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

m es 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

t es 1 ó 2;

cada aparición de R^5 es, de modo independiente, $-R^{15a}$ o $-T_5-R^{15d}$, en donde:

cada aparición de R^{15a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, $=O$, $=S$, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{15c}$, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$ o $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ o dos apariciones de R^{15b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclico opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclico de 4-10 miembros que

tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15d} es, de modo independiente, hidrógeno, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T₅ es una cadena de alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por -N(R^{15b})-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{15b})-, -S(O)₂N(R^{15b})-, -OC(O)N(R^{15b})-, -N(R^{15b})C(O)-, -N(R^{15b})SO₂-, -N(R^{15b})C(O)O-, -NR^{15b} C(O)N(R^{15b})-, -N(R^{15b})S(O)₂N(R^{15b})-, -OC(O)- o -C(O)N(R^{15b})-O- o en donde T₅ o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0017] 2. *Compuestos y definiciones:*

[0018] Los compuestos de esta invención incluyen aquellos descritos en general para la fórmula **I-A**, **I-B**, **I-C**, **II-A**, **II-B**, **III-A**, **III-B**, **VI-A**, **VI-B**, **VII-A**, **VII-B**, **VIII-A** y **VIII-B** anteriores y luego se ilustran por medio de las clases, subclases y especies reveladas en la presente. Se apreciará que subgrupos preferidos descritos para cada variable en la presente se puedan usar para cualquiera de los subgrupos estructurales del mismo modo. Tal como se usa en la presente, se aplicarán las siguientes definiciones, a menos que se indique otra cosa.

[0019] Tal como se describe en la presente, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes, tal como se ilustra en general con anterioridad o como se ejemplifica por medio de clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se use indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, la expresión "sustituido", ya sea precedida por el término "opcionalmente" o no, significa que un radical hidrógeno

del resto designado está reemplazado con el radical de un sustituyente especificado, siempre que la sustitución resulte en un compuesto estable o químicamente viable. El término "sustituible", cuando se usa en referencia a un átomo designado, significa que unido al átomo está un radical hidrógeno, que puede estar reemplazado con el radical de un sustituyente apropiado. A menos que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y, cuando más de una posición en cualquier estructura dada pueda sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cualquier posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas en esta invención son preferentemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente viables.

[0020] Un compuesto estable o químicamente viable es uno en el que la estructura química no está sustancialmente alterada cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente +40 °C, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana o un compuesto que mantiene su integridad lo más posible para ser de utilidad para la administración terapéutica o preventiva a un paciente.

[0021] La frase "uno o varios sustituyentes", tal como se usa en la presente, se refiere a una cantidad de sustituyentes que es igual a una cantidad máxima de sustituyentes posible en base a la cantidad de sitios de unión disponibles, siempre que se cumplan las condiciones anteriores de estabilidad y viabilidad química.

[0022] Tal como se usa en la presente, la expresión

"seleccionados de modo independiente" significa que se pueden seleccionar los mismos o diferentes valores para múltiples instancias de una variable dada en un compuesto simple.

[0023] Tal como se usa en la presente, "un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o un sistema de anillos bicíclicos parcialmente insaturados o aromáticos de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre" incluye anillos cicloalifáticos, heterocíclicos, arilo y heteroarilo.

[0024] Tal como se usa en la presente, el término "aromático" incluye grupos arilo y heteroarilo tal como se describe en general más abajo y en la presente.

[0025] La expresión "alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en la presente, significa un hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o C₁₋₁₂ de cadena ramificada o C₁₋₁₂ cíclico que está completamente saturado o que contiene una o varias unidades de insaturación, pero que no es aromático (también mencionado en la presente como "carbociclo", "cicloalifático", "cicloalquilo" o "cicloalquenilo"). Por ejemplo, los grupos alifáticos apropiados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos y sus híbridos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. A menos que se especifique otra cosa, en diversas formas de realización, los grupos alifáticos tienen 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3 ó 1-2 átomos de carbono.

[0026] El término "alquilo", usado solo o como parte

de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3 ó 1-2 átomos de carbono.

[0027] El término "alquenilo", usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un enlace doble y 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 ó 2-3 átomos de carbono.

[0028] El término "alquinilo", usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un enlace triple y 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 ó 2-3 átomos de carbono.

[0029] Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico", usado solo o como parte de un resto más grande, se refieren a un sistema de anillos alifáticos cíclicos saturados o parcialmente insaturados opcionalmente sustituidos que tiene de 3 a aproximadamente 14 átomos de carbono del anillo. En algunas formas de realización, el grupo cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-8 ó 3-6 átomos de carbono del anillo. Los grupos cicloalifáticos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo o ciclooctadienilo opcionalmente sustituidos. Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico" también incluyen anillos bicíclicos en puente o fusionados opcionalmente

sustituídos que tienen 6-12, 6-10 ó 6-8 átomos de carbono del anillo, en donde cualquier anillo individual en el sistema bicíclico tiene 3-8 átomos de carbono del anillo.

[0030] El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos saturados opcionalmente sustituidos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono del anillo. Los anillos cicloalquilo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

[0031] El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos no aromáticos opcionalmente sustituidos que contiene al menos un doble enlace de carbono-carbono y que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquenilo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopentilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

[0032] Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquenilo o alcoxi, llegado el caso, que está sustituido con uno o varios átomos de halógeno. Tal como se usa en la presente, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático, en donde el halógeno es flúor, incluyendo grupos alifáticos perfluorados. Los ejemplos de grupos fluoroalifáticos incluyen, sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

[0033] El término "heteroátomo" se refiere a uno o varios de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier

nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

[0034] Los términos "arilo" y "ar-", usado solo o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refieren a un resto hidrocarbonado aromático C_{6-14} opcionalmente sustituido que comprende uno a tres anillos aromáticos. Con preferencia, el grupo arilo es un grupo arilo C_{6-10} . Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo o antracenilo opcionalmente sustituidos. Los términos "arilo" y "ar-", tal como se usa en la presente, también incluyen grupos en donde un anillo arilo está fusionado con uno o varios anillos cicloalifáticos para formar una estructura cíclica opcionalmente sustituida como un anillo tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El término "arilo" se puede usar indistintamente con los términos "grupo arilo", "anillo arilo" y "anillo aromático".

[0035] Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, ya sea está opcionalmente sustituido de modo independiente. Con preferencia, el grupo aralquilo es aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

[0036] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen 5 a 14 átomos del anillo, con preferencia 5, 6, 9 ó 10 átomos del anillo, que tienen 6, 10 ó 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de

carbono, de uno a cinco heteroátomos. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, con preferencia mono-, bi- o tricíclico, con mayor preferencia, mono- o bicíclico. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Por ejemplo, un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico y también puede estar opcionalmente oxidado en el correspondiente N-óxido. Cuando un heteroarilo está sustituido con un grupo hidroxilo, también incluye su correspondiente tautómero. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", tal como se usa en la presente, también incluyen grupos en los que un grupo heteroaromático está fusionado con uno o varios anillos arilo, cicloalifáticos o heterocicloalifáticos. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de cuyos términos incluye anillos que están opcionalmente

sustituídos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las porciones de alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas de modo independiente.

[0037] Tal como se usa en la presente, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico estable de 3 a 8 miembros o bicíclico de 7-10 miembros que es saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de átomos de carbono, uno o varios, con preferencia uno a cuatro heteroátomos, tal como se definió con anterioridad. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado con 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

[0038] Un anillo heterocíclico se puede unir con su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y tiamorfolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, con preferencia mono-, bi- o tricíclico, con mayor preferencia, mono- o bicíclico. El

término "heterocicliclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterocicclilo, en donde las porciones de alquilo y heterocicclilo están opcionalmente sustituidas de modo independiente. De forma adicional, un anillo heterocíclico también incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está fusionado con uno o varios anillos arilo.

[0039] Tal como se usa en la presente, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" pretende incluir anillos con sitios múltiples de insaturación, pero no pretende incluir restos aromáticos (por ejemplo, arilo o heteroarilo), tal como se define en la presente.

[0040] El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alkileno" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, con preferencia de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alkileno opcionalmente sustituida es un grupo polimetileno en donde uno o varios átomos de hidrógeno del metileno están opcionalmente reemplazados con un sustituyente. Los sustituyentes apropiados incluyen aquellos descritos más abajo para un grupo alifático sustituido y también incluyen aquellos descritos en la presente memoria descriptiva. Se apreciará que dos sustituyentes del grupo alkileno se puedan tomar juntos para formar un sistema de anillos. En ciertas formas de realización, dos sustituyentes se pueden tomar juntos para formar un anillo de 3-7 miembros. Los sustituyentes pueden estar en el mismo o en diferentes átomos.

[0041] Una cadena de alkileno también puede estar

opcionalmente interrumpida por un grupo funcional. Una cadena de alquileo está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad interna de metileno está interrumpida por el grupo funcional. Los ejemplos de "grupos funcionales que interrumpen" apropiados se describen en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de la presente.

[0042] Con fines de claridad, todos los grupos bivalentes descritos en la presente, que incluyen, por ejemplo, los ligadores de la cadena de alquileo descritos con anterioridad, pretenden leerse de izquierda a derecha, con una correspondiente lectura de izquierda a derecha de la fórmula o la estructura en la que aparece la variable.

[0043] Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o varios sustituyentes y, así, puede estar "opcionalmente sustituido". Además de los sustituyentes definidos con anterioridad y en la presente, los sustituyentes apropiados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo también incluyen y están seleccionados, en general, de -halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{R}^+)=\text{C}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^+$, $-\text{OR}^+$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_3\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{R}^+$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^+$, $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{OR}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^+)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^+$ y $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, en donde R^+ , de modo

independiente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclico opcionalmente sustituido o dos apariciones independientes de R^+ se toman juntos con sus átomos intervinientes para formar un anillo arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclico opcionalmente sustituido de 5-7 miembros. Cada R^o es un grupo alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclico opcionalmente sustituido.

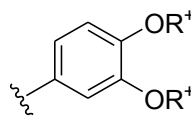
[0044] Un grupo alifático o heteroalifático o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático puede contener uno o varios sustituyentes y, así, puede estar "opcionalmente sustituido". A menos que se defina con anterioridad y en la presente, los sustituyentes apropiados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático o de un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático están seleccionados de aquellos de la lista anterior para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y adicionalmente incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^o$, $=N-NHSO_2R^o$ o $=N-R^*$ donde R^o es como se definió con anterioridad y cada R^* está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

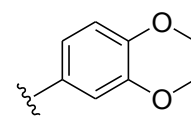
[0045] Además de los sustituyentes definidos con anterioridad y en la presente, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático también incluyen y están seleccionados, en general, de $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ o $-N(R^+)S(O)_2R^+$; en donde cada R^+ se define con anterioridad. Un átomo de nitrógeno del anillo de un anillo heteroarilo o heterocíclico no aromático también puede estar oxidado para formar el correspondiente

compuesto de N-hidroxi o N-óxido. Un ejemplo no limitativo de tal heteroarilo que tiene un átomo de nitrógeno del anillo oxidado es N-oxidopiridilo.

[0046] Como se detalló con anterioridad, en algunas formas de realización, dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de modo similar en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de la presente), se toman juntas con sus átomos intervinientes para formar un anillo monocíclico o bicíclico seleccionado de cicloalifático de 3-13 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0047] Los anillos de ejemplo que se forman cuando dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de modo similar en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de la presente) se toman juntas con sus átomos intervinientes, incluyen, pero sin limitación, las siguientes: a) dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de modo similar en la memoria descriptiva o las reivindicaciones de la presente) que se unen con el mismo átomo y se toman juntas con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $N(R^+)_2$, donde ambas apariciones de R^+ se toman juntas con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones de R^+ (o cualquier otra variable definida de modo similar en la memoria descriptiva o las reivindicaciones de la presente) que se unen con diferentes átomos y se toman juntas con ambos átomos para formar un anillo, por ejemplo, donde un grupo fenilo está

sustituido con dos apariciones de OR^+ , estas dos apariciones de R^+ se toman juntas con los átomos de oxígeno a los que están unidas para formar un anillo que

contiene oxígeno fusionado de 6 miembros: . Se apreciará que una variedad de otros anillos (por ejemplo, anillos espiro y en puente) se pueda formar cuando dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de modo similar en la memoria descriptiva o las reivindicaciones de la presente) se tomen juntas con sus átomos intervinientes y que los ejemplos detallados más arriba no se consideren limitativos.

[0048] A menos que se establezca otra cosa, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de enlace doble (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). En consecuencia, tanto los isómeros estereoquímicos individuales como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, salvo que se establezca otra cosa, las estructuras representadas en la presente también incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o varios átomos enriquecidos

isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras donde hay un reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio o un reemplazo de un carbono por un carbono ^{13}C - o ^{14}C -enriquecido están dentro del alcance de la invención. Tales compuestos son de utilidad, como ejemplo no limitativo, como herramientas de análisis o sondas en ensayos biológicos.

[0049] Se ha de entender que, cuando un compuesto descrito tiene al menos un centro quiral, la presente invención comprende un enantiómero de inhibidor libre del correspondiente isómero óptico, mezcla racémica del inhibidor y mezclas enriquecidas en un enantiómero respecto de su correspondiente isómero óptico. Cuando una mezcla está enriquecida en un enantiómero respecto de sus isómeros ópticos, la mezcla contiene, por ejemplo, un exceso enantiomérico de al menos el 50%, 75%, 90%, 95% 99% o 99,5%.

[0050] Los enantiómeros de la presente invención se pueden resolver por medio de métodos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados diastereoisoméricos o complejos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gaseosa-líquida o cromatografía líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómeros, por ejemplo, esterificación enzimática; o cromatografía gaseosa-líquida o cromatografía líquida en un ambiente quiral, por ejemplo, en un soporte quiral, por ejemplo, sílice con un ligando quiral ligado o en presencia de un solvente quiral. Cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos con anterioridad,

se requiere otra etapa para liberar la forma enantiomérica deseada. De modo alternativo, los enantiómeros específicos se pueden sintetizar por síntesis asimétricas usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o solventes o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

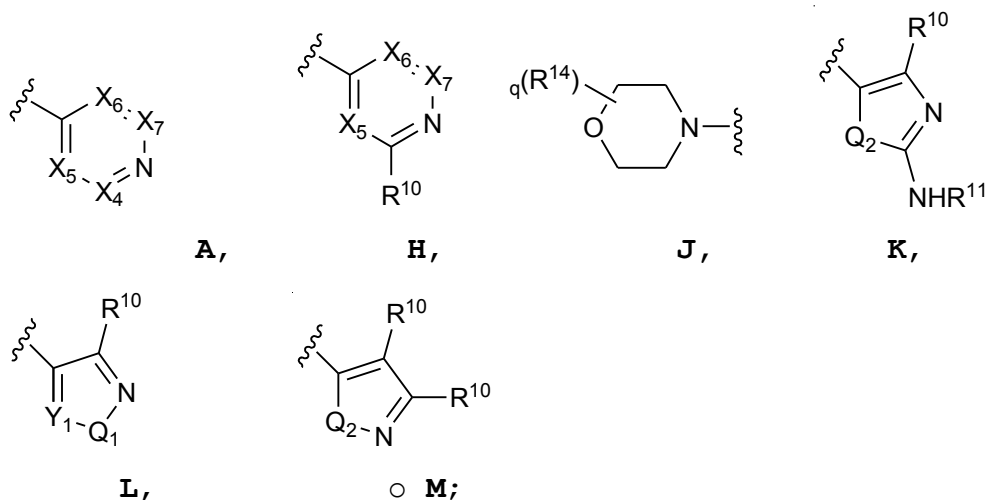
[0051] Cuando un compuesto revelado tiene al menos dos centros quirales, la presente invención comprende un diastereómero libre de otros diastereómeros, un par de diastereómeros libres de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros en donde un diastereómero está enriquecido respecto de los otros diastereómeros y mezclas de pares diastereoméricos en donde un par diastereomérico está enriquecido respecto de los otros pares diastereoméricos. Cuando una mezcla está enriquecida en un diastereómero o pares diastereoméricos respecto de los otros diastereómeros o pares diastereoméricos, la mezcla está enriquecida con el diastereómero o pares diastereoméricos representados o mencionados respecto de los otros diastereómeros o pares diastereoméricos para el compuesto, por ejemplo, por un exceso molar de al menos el 50%, 75%, 90%, 95%, 99% o 99,5%.

[0052] Los pares diastereoisoméricos se puede separar por medio de métodos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo, cromatografía o cristalización, y los enantiómeros individuales dentro de cada par se pueden separar tal como se describió con anterioridad. Los procedimientos específicos para separar los pares diastereoisoméricos de precursores por cromatografía usados en la preparación de compuestos revelados en la

presente se proporcionan aquí como ejemplos.

[0053] 3. Descripción de compuestos de ejemplo:

[0054] En ciertas formas de realización, para los compuestos de la fórmula general **I-A**, **I-B**, **I-C**, **II-A**, **II-B**, **III-A**, **III-B**, **VI-A**, **VI-B**, **VII-A** y **VII-B**, HY es



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

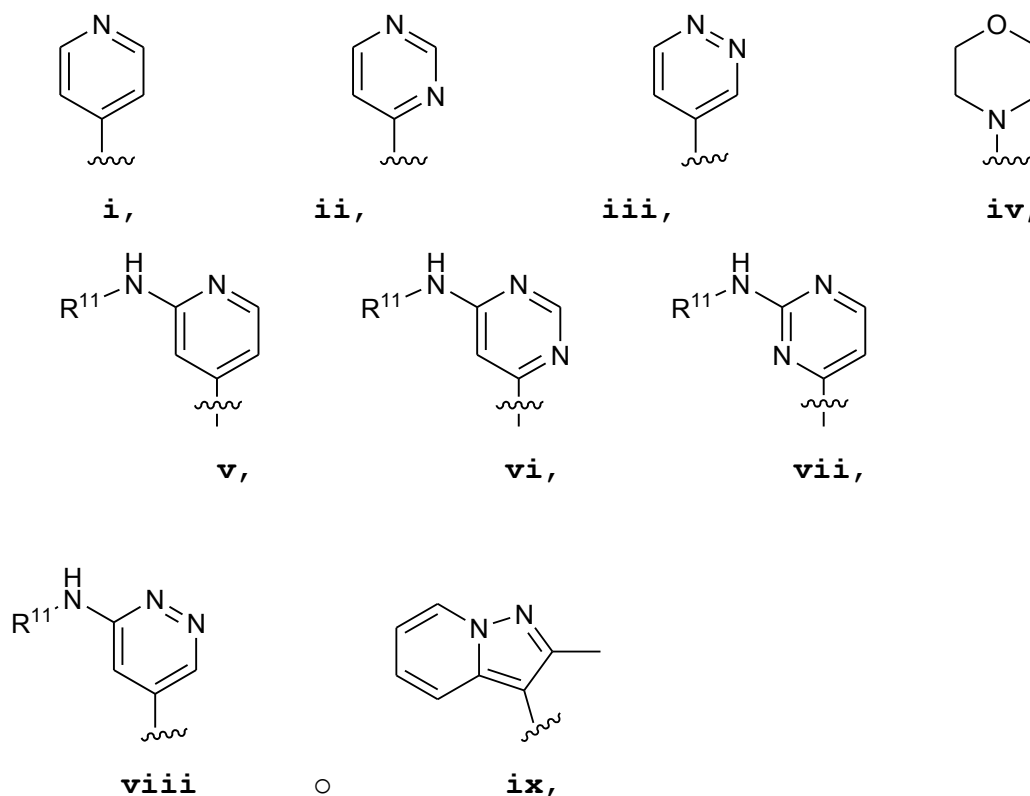
cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7 o Y_1 y Q_1 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

en donde R^{10} y R^{11} son como se definieron con anterioridad.

[0055] En ciertas formas de realización, para los compuestos de la fórmula general **I-A**, **I-B**, **I-C**, **II-A**, **II-B**, **III-A**, **III-B**, **VI-A**, **VI-B**, **VII-A** y **VII-B**, HY es:



en donde cada grupo HY está opcionalmente sustituido, de modo opcional, con una o varias apariciones de R^{10} o R^{14} , en donde R^{10} , R^{14} y R^{11} son como se definieron con anterioridad.

[0056] En ciertas formas de realización, para los compuestos de la fórmula general **I-A**, **I-B**, **I-C**, **II-A**, **II-B**, **VI-A**, **VI-B**, **VII-A** y **VII-B**, G_1 es N.

[0057] En ciertas formas de realización, para los compuestos de la fórmula general **I-A**, **I-B**, **I-C**, **II-A**, **II-B**, **VI-A**, **VI-B**, **VII-A** y **VII-B**, G_1 es CR^1 .

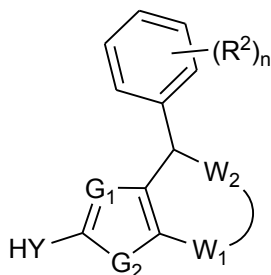
[0058] En ciertas formas de realización, para los compuestos de la fórmula general **I-A**, **I-B**, **I-C**, **II-A**, **II-B**, **III-A**, **III-B**, **VI-A**, **VI-B**, **VII-A** y **VII-B**, el anillo A

es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , $-CN$, haloalquilo C_{1-3} , $-O$ alquilo C_{1-3} , $-O$ haloalquilo C_{1-3} , $-NHC(O)$ alquilo C_{1-3} , $-NHC(O)N$ halquilo C_{1-3} , $-NHS(O)_2$ alquilo C_{1-3} o $-C(O)H$; y n es 0 a 3.

[0059] En ciertas formas de realización, para los compuestos de la fórmula general **I-A**, **I-B**, **I-C**, **II-A**, **II-B**, **III-A**, **III-B**, **VI-A**, **VI-B**, **VII-A** y **VII-B**, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

[0060] En ciertas formas de realización, para los compuestos de la fórmula general **I-A**, **I-B**, **I-C**, **II-A**, **II-B**, **III-A**, **III-B**, **VI-A**, **VI-B**, **VII-A** y **VII-B**, R^{12} es OH.

[0061] En otras formas de realización más, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula **IV**:

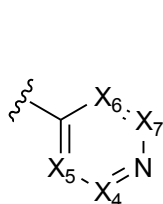


IV

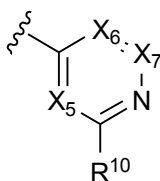
en donde HY, G_1 , G_2 , R^2 , R^{12} , W_1 , W_2 y n son como se definieron con anterioridad.

[0062] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **IV**, G_2 es S.

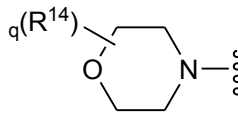
[0063] En otras formas de realización más, para los compuestos de la fórmula **IV**, HY es



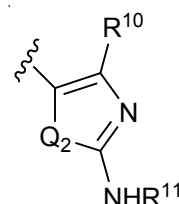
A,



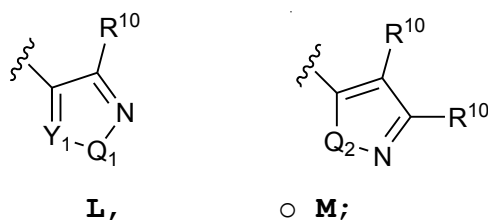
H,



J,



K,



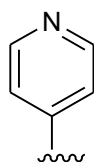
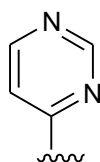
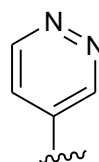
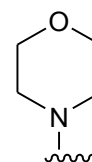
en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

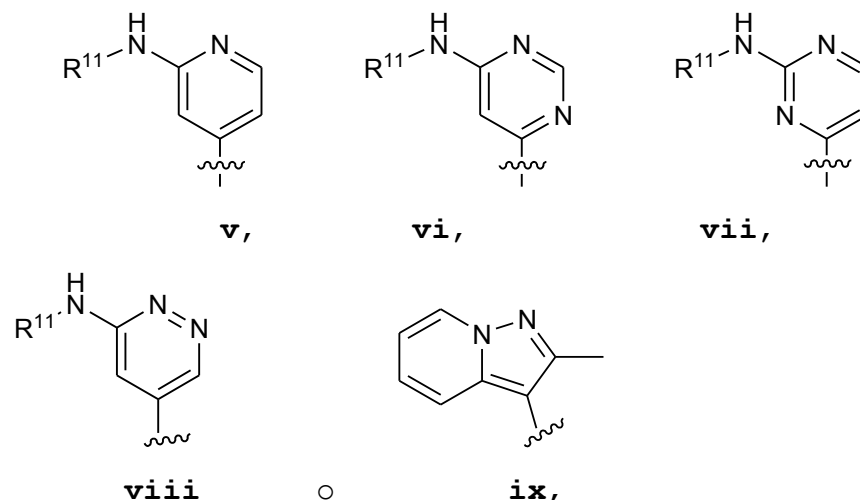
cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7 o Y_1 y Q_1 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y en donde R^{10} y R^{11} son como se definieron con anterioridad.

[0064] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **IV**, HY es:

**i,****ii,****iii,****iv,**



en donde cada grupo HY está opcionalmente sustituido, de modo opcional, con una o varias apariciones de R^{10} o R^{14} , en donde R^{10} , R^{14} y R^{11} son como se definieron con anterioridad.

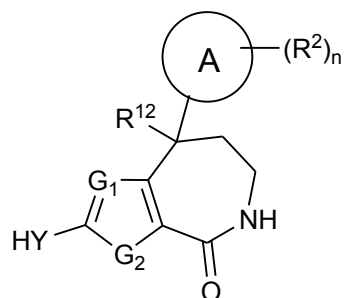
[0065] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **IV**, G_1 es N.

[0066] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **IV**, G_1 es CR^1 .

[0067] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **IV**, cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , $-CN$, haloalquilo C_{1-3} , $-O$ alquilo C_{1-3} , $-O$ haloalquilo C_{1-3} , $-NHC(O)$ alquilo C_{1-3} , $-NHC(O)N$ Halquilo C_{1-3} , $-NHS(O)_2$ alquilo C_{1-3} o $-C(O)H$; y n es 0 a 3.

[0068] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **IV**, R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

[0069] En otras formas de realización más, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula **v**:

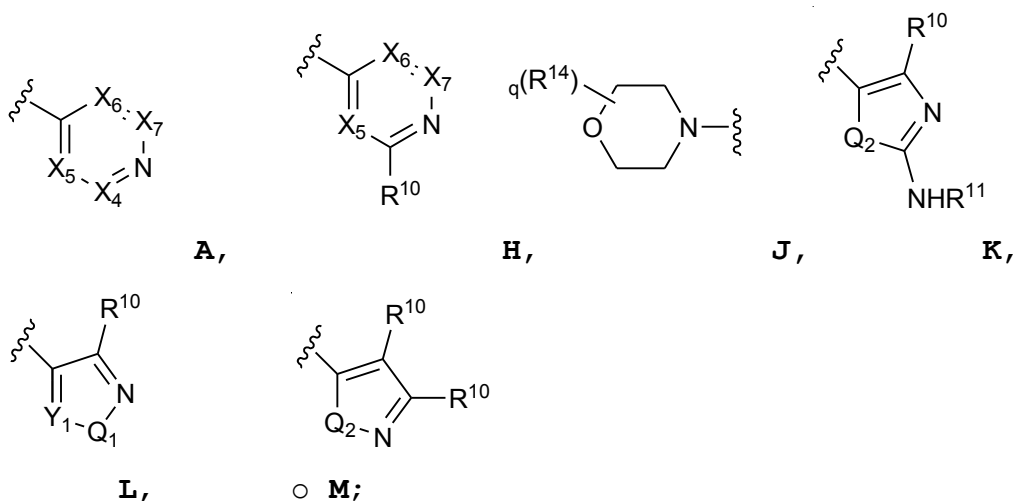


V,

en donde HY, G_1 , G_2 , R^2 , R^{12} , el anillo A y n son como se definieron con anterioridad.

[0070] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **V**, G_2 es S.

[0071] En otras formas de realización más, para los compuestos de la fórmula **V**, HY es



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

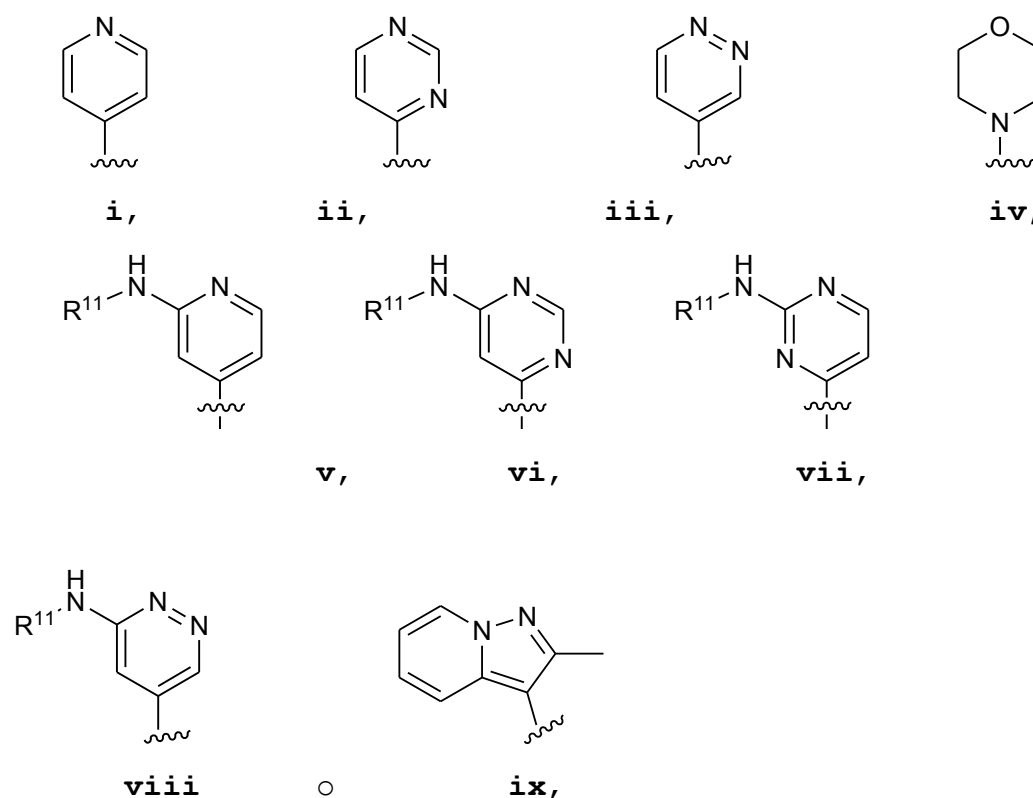
cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7 o Y_1 y Q_1 , tomados junto con el átomo al

que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y en donde R^{10} y R^{11} son como se definieron con anterioridad.

[0072] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **V**, HY es:



en donde cada grupo HY está opcionalmente sustituido, de modo opcional, con una o varias apariciones de R^{10} o R^{14} , en donde R^{10} , R^{14} y R^{11} son como se definieron con anterioridad.

[0073] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **V**, G_1 es N.

[0074] En algunas formas de realización, para los

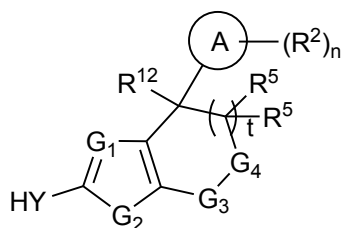
compuestos de la fórmula **V**, G_1 es CR^1 .

[0075] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **V**, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , $-CN$, haloalquilo C_{1-3} , $-O$ alquilo C_{1-3} , $-O$ haloalquilo C_{1-3} , $-NHC(O)$ alquilo C_{1-3} , $-NHC(O)N$ halquilo C_{1-3} , $-NHS(O)_2$ alquilo C_{1-3} o $-C(O)H$; y n es 0 a 3.

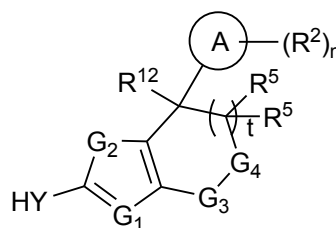
[0076] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **V**, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

[0077] En algunas formas de realización, para los compuestos de la fórmula **V**, R^{12} es OH.

[0078] En otras formas de realización más, compuestos de Un compuesto que tiene la estructura **VIII-A** o **VIII-B**:



VIII-A



VIII-B

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, $-CN$, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, $-O-$, $-N(R^{1a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

G_2 es S, Se, O o NR^3 , donde R^3 es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

G_3 es $C=O$ o SO_2 ;

G_4 es O o NR^{4a} , en donde R^{4a} es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$,

-S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{12e})-, -
 S(O)₂N(R^{12e})-, -OC(O)N(R^{12e})-, -N(R^{12e})C(O)-, -
 N(R^{12e})SO₂-, -N(R^{12e})C(O)O-, -N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-, -
 N(R^{12e})SO₂N(R^{12e})-, -OC(O)- o -C(O)N(R^{12e})-O-; y

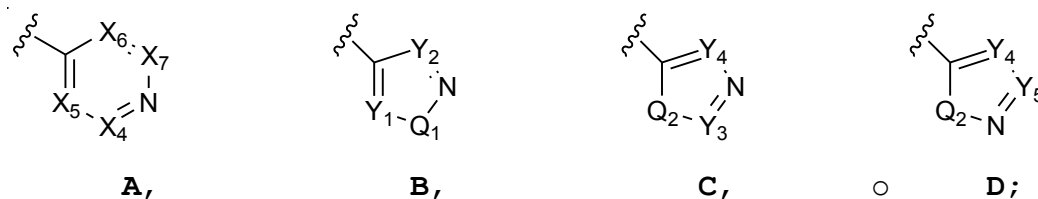
T₂ es una cadena de alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por -N(R¹³)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R¹³)-, -S(O)₂N(R¹³)-, -OC(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)C(O)-, -N(R¹³)SO₂-, -N(R¹³)C(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)S(O)₂N(R¹³)-, -OC(O)- o -C(O)N(R¹³)-O- o en donde T₂ o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R¹³ es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R¹² es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, -C(O)N(R^{5a})₂, cicloalifático de 3-10 miembros, -N(R^{4b})₂, -OR^{4a} o -SR^{4a};

o R² y R¹² forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



en donde cada aparición de X₄, X₅, X₆ y X₇ es, de modo independiente, -CR¹⁰ o N, siempre que no más que dos apariciones de X₄, X₅, X₆ y X₇ son N;

cada aparición de Q₁ y Q₂ es, de modo independiente, S, O o -NR⁶;

cada aparición de Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ e Y₅ es, de modo

independiente, $-\text{CR}^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-\text{R}^{10b}$, $-\text{V}_1-\text{R}^{10c}$, $-\text{T}_1-\text{R}^{10b}$ o $-\text{V}_1-\text{T}_1-\text{R}^{10b}$ en donde:

V_1 es $-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{NR}^7)-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{OR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{SR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{NR}^7)\text{OR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{NR}^7)\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$

, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ o $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo

heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

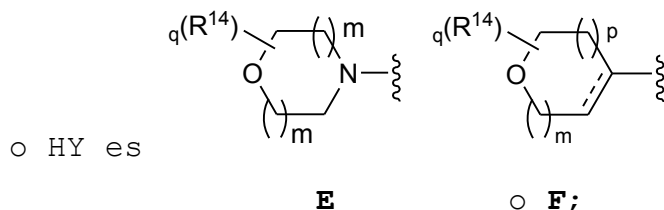
en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por - $N(R^{14b})$ -, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O) $N(R^{14b})$ -, -S(O)₂ $N(R^{14b})$ -, -OC(O) $N(R^{14b})$ -, - $N(R^{14b})$ C(O)-, - $N(R^{14b})$ SO₂-, - $N(R^{14b})$ C(O)O-, -NR^{14b} C(O) $N(R^{14b})$ -, - $N(R^{14b})$ S(O)₂ $N(R^{14b})$ -, -OC(O)- o -C(O) $N(R^{14b})$ -O- o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo

cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros
opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

m es 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

t es 1 ó 2;

cada aparición de R^5 es, de modo independiente, $-R^{15a}$
o $-T_5-R^{15d}$, en donde:

cada aparición de R^{15a} , cuando la valencia
y la estabilidad lo permiten, es, de modo
independiente, hidrógeno, flúor, =O, =S, -CN, -
 NO_2 , $-R^{15c}$, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, -
 $C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$,
 $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, -
 $N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$ o -
 $N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ o dos apariciones de R^{15b} ,
tomados junto con un átomo de nitrógeno al que
están unidos, forman un anillo heterociclilo
opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que
tiene 0-1 heteroátomos adicionales
seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15b} es, de modo
independiente, hidrógeno o un grupo
opcionalmente sustituido seleccionado de
alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10
miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que
tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo
independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre,
arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10
miembros que tiene 1-5 heteroátomos
seleccionados, de modo independiente, de
nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15d} es, de modo independiente, hidrógeno, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_5 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{15b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{15b})-$, $-S(O)_2N(R^{15b})-$, $-OC(O)N(R^{15b})-$, $-N(R^{15b})C(O)-$, $-N(R^{15b})SO_2-$, $-N(R^{15b})C(O)O-$, $-NR^{15b}C(O)N(R^{15b})-$, $-N(R^{15b})S(O)_2N(R^{15b})-$, $-OC(O)-$ o $-$

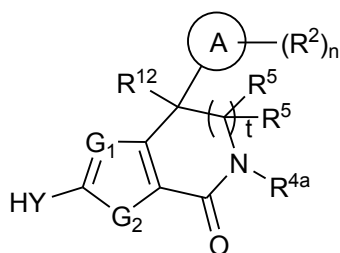
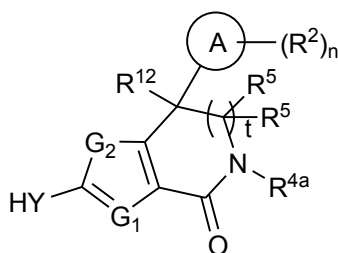
$C(O)N(R^{15b})-O-$ o en donde T_5 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

[0079] En otras formas de realización más, para los compuestos que tiene la estructura **VIII-A** o **VIII-B**, G_1 es CR^1 o N y G_2 es S. En otras formas de realización más, G_1 es CR^1 o N y G_2 es S. En otras formas de realización más, G_1 es CR^1 o N y G_2 es Se. En otras formas de realización más, G_1 es CR^1 o N y G_2 es O. En otras formas de realización más, G_1 es CR^1 o N y G_2 es NR^3 . En otras formas de realización más, G_1 es CR^1 y G_2 es S. En otras formas de realización más, G_1 es N y G_2 es S.

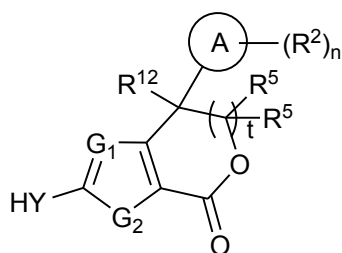
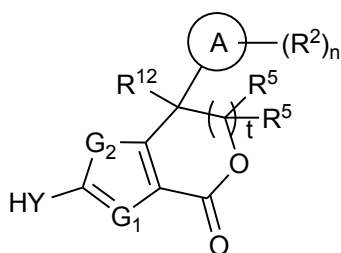
[0080] En otras formas de realización más, para los compuestos que tiene la estructura **VIII-A** o **VIII-B**, when G_1 es CR_1 , R^1 es hidrógeno, CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} o alquino opcionalmente sustituido.

[0081] En otras formas de realización más, los compuestos tienen la estructura **VIII-A**.

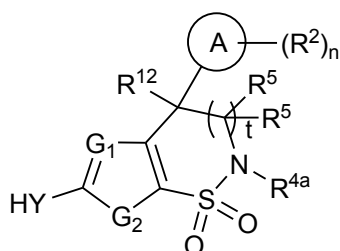
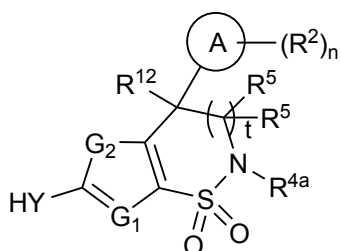
[0082] En otras formas de realización más, los compuestos tienen la estructura **VIII-A-i** o **VIII-B-i**

**VIII-A-i****VIII-B-i**

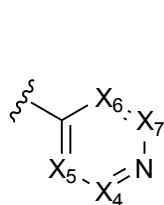
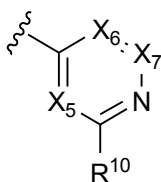
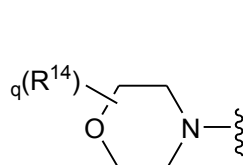
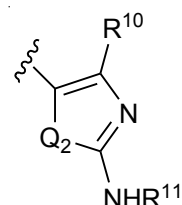
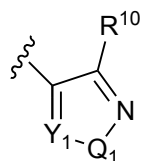
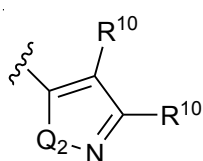
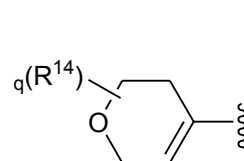
[0083] En otras formas de realización más, los compuestos tienen la estructura **VIII-A-ii** o **VIII-B-ii**

**VIII-A-ii****VIII-B-ii**

[0084] En otras formas de realización más, los compuestos tienen la estructura **VIII-A-iii** o **VIII-B-iii**

**VIII-A-iii****VIII-B-iii**

[0085] En otras formas de realización más para los compuestos que tiene la estructura **VIII-A**, **VIII-B**, **VIII-A-i**, **VIII-B-i**, **VIII-A-ii**, **VIII-B-ii**, **VIII-A-iii** o **VIII-B-iii**, HY está seleccionado de:

**A,****H,****J,****K,****L,****M;****F-i**

en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente,

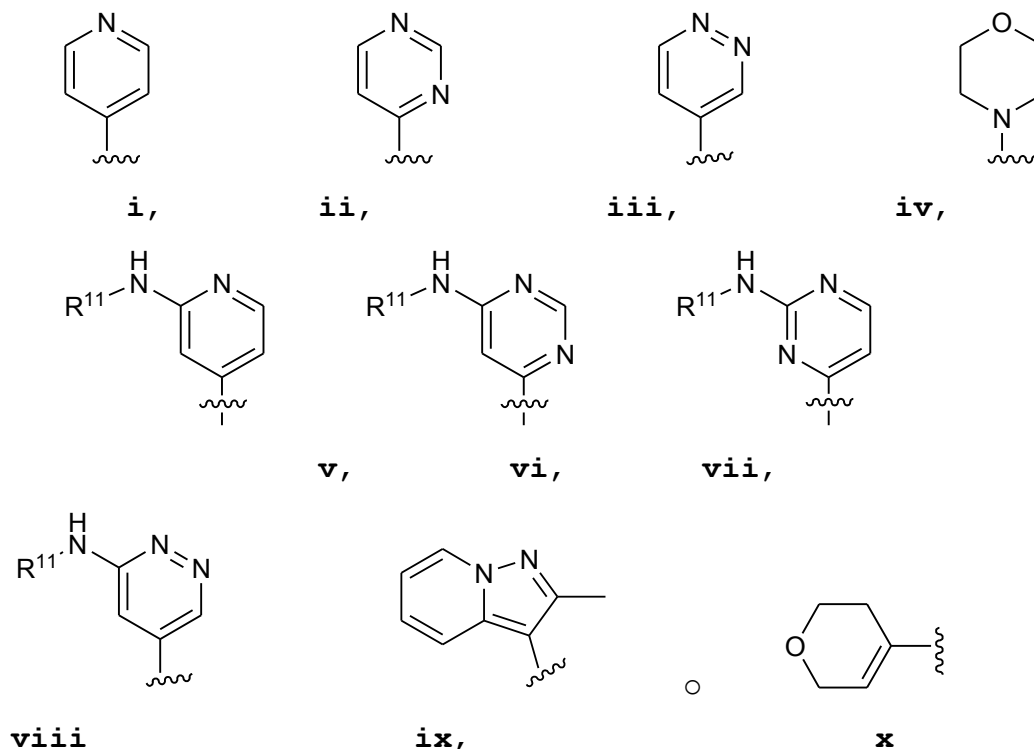
S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7 o Y_1 y Q_1 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0086] En otras formas de realización más, para los compuestos que tienen las estructuras **VIII-A**, **VIII-B**, **VIII-A-i**, **VIII-B-i**, **VIII-A-ii**, **VIII-B-ii**, **VIII-A-iii** o **VIII-B-iii**, HY está seleccionado de:



en donde cada grupo HY está opcionalmente sustituido, de modo opcional, con una o varias apariciones de R^{10} o R^{14} .

[0087] En otras formas de realización más, HY está seleccionado de morfolino opcionalmente sustituido (iv) o dihidropirano (x).

[0088] En otras formas de realización más, HY está seleccionado de morfolino opcionalmente sustituido (iv).

[0089] En otras formas de realización más, el anillo A es un anillo fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina o bencimidazol opcionalmente sustituido.

[0090] En otras formas de realización más, el anillo A está opcionalmente sustituido con R^2 y cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, haloalquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-3} , -Ohaloalquilo C_{1-3} , -NHC(O)alquilo C_{1-3} , -NHC(O)NHalquilo C_{1-3} , -NHS(O)₂alquilo C_{1-3} o -C(O)H; y n es 0 a 3.

[0091] En otras formas de realización, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, haloalquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-3} , -Ohaloalquilo C_{1-3} , -NHC(O)alquilo C_{1-3} , -NHC(O)NHalquilo C_{1-3} , -NHS(O)₂alquilo C_{1-3} o -C(O)H; y n es 0 a 3.

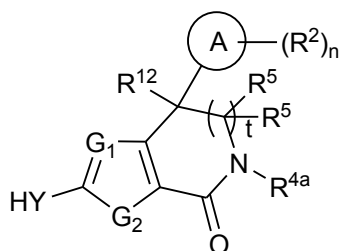
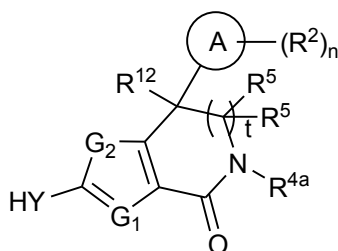
[0092] En otras formas de realización más, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

[0093] En otras formas de realización, R^{4a} es alifático opcionalmente sustituido.

[0094] En otras formas de realización más, el alifático opcionalmente sustituido es $-(C(R^{4d})_2)_{1-4}R^{4e}$, en donde R^{4d} es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, R^{4e} es hidrógeno, heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, $COOR^{4f}$ o $CONR^{4f}$, en donde R^{4f} es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

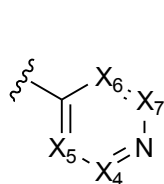
[0095] En otras formas de realización más, cada aparición de R^5 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-C(O)OR^{15b}$, $-CH_2N(R^{15b})_2$, $-CH_2OR^{15b}$, $-CH_2SR^{15c}$, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, R^{15b} es un grupo alifático opcionalmente sustituido y el grupo alifático opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , amino o dialquil C_{1-6} -amino.

[0096] En otras formas de realización más, los compuestos tienen la estructura **VIII-A-i** o **VIII-B-i**

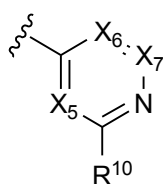
**VIII-A-i****VIII-B-i**

en donde G_1 es N o CR^1 y G_2 es S o Se. En ciertas formas de realización, G_1 es N o CR^1 y G_2 es S. En otras formas de realización más, G_1 es CR^1 , en donde R^1 es hidrógeno, CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} o alquino opcionalmente sustituido y G_2 es S. En otras formas de realización más, G_1 es N y G_2 es S. Otras formas de realización y subgrupos donde HY, R^{12} , el anillo A, R^2 , n, R^5 , t y R^{4a} se describieron con anterioridad y en la presente también están comprendidos dentro del alcance de la invención para los compuestos **VIII-A-i** y **VIII-B-i**.

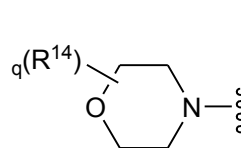
[0097] Por ejemplo, en otras formas de realización para compuestos que tienen la estructura **VIII-A-i** y **VIII-B-i**, HY está seleccionado de:



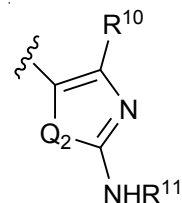
A,



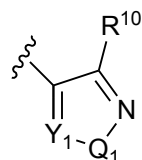
H,



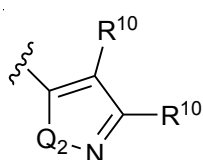
J,



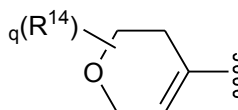
K,



L,



M;



o F-i

en donde para aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 , y X_7 sean N;

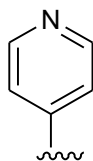
para aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

para aparición de Y_1 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

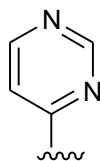
o en donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7 , o Y_1 y Q_1 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido del grupo seleccionado de arilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde para aparición de R^{14} es, de modo independiente, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

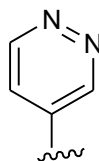
[0098] En otras formas de realización más, para los compuestos con las estructuras **VIII-A-i** y **VIII-B-i**, HY está seleccionado de:



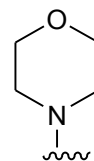
i,



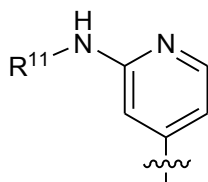
ii,



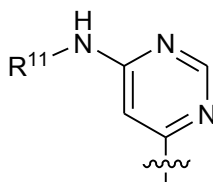
iii,



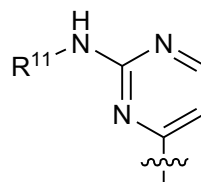
iv,



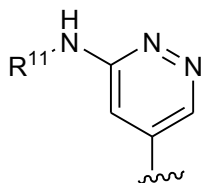
v,



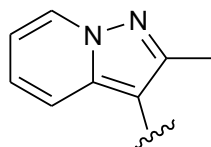
vi,



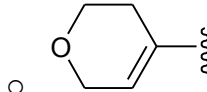
vii,



viii



ix,



x

en donde cada grupo HY está opcionalmente sustituido además con una o varias apariciones de R^{10} o R^{14} .

[0099] En otras formas de realización más, HY está seleccionado de morfolino (iv) o dihidropirano (x) opcionalmente sustituido.

[00100] En otras formas de realización más, HY está seleccionado de morfolino (iv) opcionalmente sustituido.

[00101] En otras formas de realización más, el anillo A es un anillo fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina o bencimidazol opcionalmente sustituidos.

[00102] En otras formas de realización más, el anillo A está opcionalmente sustituido con R^2 y para aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, haloalquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-3} , -Ohaloalquilo C_{1-3} , -

NHC(O)alquilo C₁₋₃, -NHC(O)NHalquilo C₁₋₃, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₃ o -C(O)H; y n es 0 a 3.

[00103] En otras formas de realización, el anillo A es un grupo fenilo; para aparición de R² es, de modo independiente, halógeno, alquilo C₁₋₃, -CN, haloalquilo C₁₋₃, -Oalquilo C₁₋₃, -Ohaloalquilo C₁₋₃, -NHC(O)alquilo C₁₋₃, -NHC(O)NHalquilo C₁₋₃, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₃ o -C(O)H; y n es 0 a 3.

[00104] En otras formas de realización más, el anillo A es un grupo fenilo, R² es halógeno y n es 1 ó 2.

[00105] En otras formas de realización, R^{4a} es alifático opcionalmente sustituido.

[00106] En otras formas de realización más, el alifático opcionalmente sustituido es -(C(R^{4d})₂)₁₋₄R^{4e}, en donde R^{4d} es hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, R^{4e} es hidrógeno, heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, COOR^{4f} o CONR^{4f}, en donde R^{4f} es hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

[00107] En otras formas de realización más, para la aparición de R⁵ es, de modo independiente, hidrógeno, halo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, -C(O)N(R^{15b})₂, -C(O)OR^{15b}, -CH₂N(R^{15b})₂, -CH₂OR^{15b}, -CH₂SR^{15c}, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, R^{15b} es un grupo alifático opcionalmente sustituido y el grupo alifático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido también con hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, amino o dialquil C₁₋₆-amino.

[00108] 4. Usos, formulación y administración

[00109] Como se describió antes, la presente invención

proporciona compuestos que son útiles como inhibidores de las enzimas de PI3K y en consecuencia los presentes compuestos son útiles para tratar trastornos proliferativos, inflamatorios o cardiovasculares tales como crecimiento del tumor y/o células cancerosas mediados por PI3K. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de los cánceres en un sujeto, que incluye, pero sin limitación, pulmón y bronquio, próstata, mamas, páncreas, colon y recto, tiroides, hígado y conducto biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrio, melanoma, riñón y pelvis renal, vejiga urinaria, cuerpo uterino, cuello uterino, ovario, mieloma múltiple, esófago, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, cerebro, cavidad oral y faringe, intestino delgado, linfoma no Hodgkin y adenoma vellosos de colon.

[00110] En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son apropiados para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de colon, glioma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer renal, cáncer cervical, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de próstata, cáncer de cerebro o cáncer de ovario.

[00111] En otras formas de realización, los compuestos de la invención son apropiados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y cardiovasculares que incluyen, pero sin limitación, alergias/anafilaxis, inflamación aguda y crónica, artritis reumatoidea; trastornos autoinmunes, trombosis, hipertensión, hipertrofia cardíaca y insuficiencia cardíaca.

[00112] Conforme a ello, en otro aspecto de la presente

invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas, en donde estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos tal como se describe en la presente y comprenden opcionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, estas composiciones comprenden también opcionalmente uno o varios agentes terapéuticos adicionales.

[00113] También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando corresponde, como su derivado farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitaciones, profármacos, sales, ésteres, sales de dichos ésteres farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro aducto o derivado, los cuales tras la administración a un paciente que lo necesite es capaz de proveer, directa o indirectamente, un compuesto tal como se describe en otra parte en la presente, o como su metabolito o residuo.

[00114] Tal como se usa en la presente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del alcance del sano criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y están ligadas a una proporción razonable de riesgo/beneficio. Una "sal farmacéuticamente aceptable" implica cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de esta invención que, después de la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o uno de sus metabolitos inhibitoriamente activos o residuos. Tal

como se usa en la presente, la expresión "sus metabolitos inhibitoriamente activos o residuos" implica que uno de sus metabolitos inhibitoriamente activos o residuos también es un inhibidor de PI3K.

[00115] Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el arte. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporado en la presente como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen los derivados de adecuados ácidos y bases inorgánicos, y orgánicos. Son ejemplos de sales por adición de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o al usar otros métodos empleados en el arte tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato,

sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. La presente invención también contempla la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos descritos en la presente. Los productos hidro- o liposolubles o dispersables se pueden obtener por dicha cuaternización. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen las de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponde, cationes no tóxicos amonio, amonio cuaternario y amina formados con contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior sulfonato y arilsulfonato.

[00116] Tal como se describió con anterioridad, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también comprenden un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, tal como se usa en la presente, incluye cualquiera y todos los solventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, auxiliar de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsificantes, conservantes, ligadores sólidos, lubricantes y similares, como sea adecuado para la particular forma de dosificación deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^o Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y las técnicas conocidas para su preparación. Excepto cuando cualquier medio portador convencional es incompatible con los compuestos

de la invención, tales como al producir cualquier efecto biológico indeseable o de otro modo interactúa en forma deletérea con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias buffer tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos de vegetales saturados, agua, sales o electrólitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disodio, fosfato de hidrógeno potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de algodón; aceite de sasafrás; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de poroto de soja; glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laureato de etilo; agar; agentes buffer tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución fisiológica isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones buffer fosfato, además de otros lubricantes compatibles no tóxicos tales

como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, además de agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservadores y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

[00117] En otro aspecto más, se proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo, inflamatorio o cardiovascular que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica a un sujeto que lo necesita. En ciertas formas de realización de la presente invención, una "cantidad efectiva" del compuesto o composición farmacéutica es aquella cantidad efectiva para tratar un trastorno proliferativo, inflamatorio o cardiovascular o es una cantidad efectiva para tratar cáncer. En otras formas de realización, una "cantidad efectiva" de un compuesto es una cantidad que inhibe la unión de PI3K y bloquea así las cascadas de señalización resultante que llevan a la actividad anormal de factores de crecimiento, tirosina quinasas receptoras, proteína serina/treonina quinasas, receptores acoplados a la proteína G y fosfolípido quinasas y fosfatasas.

[00118] Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar la enfermedad. La cantidad necesaria exacta variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención con preferencia se formulan en una forma de dosis unitaria para facilitar la

administración y uniformidad de la dosis. La expresión "forma de dosis unitaria" como se usa en la presente memoria se refiere a una unidad físicamente discreta del agente apropiado para el sujeto tratado. Se entenderá, no obstante, que el uso de la dosis diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del criterio médico sólido. El nivel específico de dosis efectiva para un sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el tiempo de administración, vía de administración y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o en forma coincidente con el compuesto específico empleado y factores similares conocidos en las artes médicas. El término "paciente", como se usa en la presente memoria, significa un animal, por ejemplo, un mamífero y más específicamente un ser humano.

[00119] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal o similares, de acuerdo con la gravedad de la infección tratada. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y con preferencia de aproximadamente 1 mg/kg a

aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o dos veces por día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[00120] Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en el arte tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de algodón, maní, maíz, germen oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

[00121] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables u oleaginosas estériles se pueden formular de acuerdo con el arte conocido usando agentes de dispersión y humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente para uso parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear son agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución

de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como solvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

[00122] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólida estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable antes de usar.

[00123] Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable lentificar la absorción del compuesto en la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto entonces depende de su tasa de disolución, la que a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de un compuesto administrado por vía parenteral se obtiene por la disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleoso. Las formas inyectables en depósito se preparan por la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. De acuerdo con la relación del compuesto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables en

depósito también se preparan por la captura del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[00124] Las composiciones para administración rectal o vaginal con preferencia son supositorios que se pueden preparar por la mezcla de los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y en consecuencia se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[00125] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o mandioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles

sólidos, laurilsulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosis también puede comprender agentes amortiguadores.

[00126] Las composiciones sólidas de tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y duras mediante excipientes tales como lactosa o leche azucarada además de polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con cubiertas y cáscaras tales como cubiertas entéricas y otras cubiertas bien conocidas en el arte de formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que permita liberar solo el/los componente(s) activo(s) o con preferencia, en una determinada parte del tracto intestinal, en forma opcional, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar incluyen sustancias y ceras poliméricas. Las composiciones sólidas de tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras mediante excipientes tales como lactosa o leche azucarada además de polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

[00127] Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes indicados anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con cubiertas y cáscaras tales como cubiertas entéricas, cubiertas de liberación controlada y otras cubiertas bien conocidas en el arte de formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólida el compuesto activo se puede mezclar

con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros auxiliares para la formación de comprimidos tal como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosis también pueden comprender agentes amortiguadores. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que permita liberar solo el/los componente(s) activo(s) o con preferencia, en una determinada parte del tracto intestinal, en forma opcional, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[00128] Las formas de dosis para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluye ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y también se puede requerir conservantes o soluciones tampón necesarias. También están contempladas las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares dentro del alcance de esta invención. En forma adicional, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja agregada de proporcionar la liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se preparan por la disolución o dispensa del compuesto en el medio apropiado. Los mejoradores de la absorción también se pueden usar par aumentar el flujo del compuesto a través

de la piel. La tasa se puede controlar por la provisión de una membrana que controla la tasa o por la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

[00129] Como uno o varios de los compuestos de la invención se pueden usar en una aplicación de monoterapia para tratar un trastorno, enfermedad o síntomas, también se pueden usar en terapia combinada, en la que el uso de un compuesto o composición (agente terapéutico) de la invención se combina con el uso de uno o varios otros agentes terapéuticos para tratar estos tipos y/u otros tipos de trastornos, síntomas y enfermedades. La terapia combinada incluye la administración de los agentes terapéuticos de forma concurrente o secuencial. De modo alternativo, los agentes terapéuticos se pueden combinar en una composición que se administra al paciente.

[00130] En una forma de realización, los compuestos de esta invención se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como otros inhibidores de PI3K. En algunas formas de realización, un compuesto de la invención se administra en conjunto con un agente terapéutico del grupo que consiste en agentes citotóxicos, radioterapia e inmunoterapia. Se considera que se pueden realizar otras combinaciones a la vez que se permanece dentro del alcance de la invención.

[00131] Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de PI3K en una muestra biológica o un paciente, tal método comprende administrar al paciente o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en la presente, generalmente incluye materiales in vivo, in vitro y ex vivo y también incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos

de estos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de este; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de estos.

[00132] Incluso otro aspecto de esta invención es proporcionar un kit que comprende recipientes separados en un envase individual, en donde los compuestos farmacéuticos, composiciones de la invención y/o sus sales se usan en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables para tratar trastornos, síntomas y enfermedades onde PI3K quinasa cumple un papel importante.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

[00133] I-A. PREPARACIÓN DE CIERTOS COMPUESTOS DE

EJEMPLO: Los compuestos 1 a 214 (mostrados en la tabla 1 de abajo) se prepararon usando los métodos generales y ejemplos específicos descritos directamente a continuación.

[00134] 5. *Métodos de síntesis generales e intermediarios:*

[00135] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio de métodos conocidos por un experto en el arte y/o por referencia a los esquemas mostrados más abajo y los ejemplos de síntesis siguientes. Las rutas de síntesis de ejemplo se establecen en los siguientes esquemas 1-29 y en los Ejemplos.

[00136] En los métodos definidos más abajo, X representa halógeno (Br, I o Cl), P es Hy en sí o un sustituyente convertible en Hy por aplicación de un método conocido, W^R es una parte de un anillo cíclico, ya sea W_1 , W_2 o $-C(R^{12})(A)-$ o grupos convertibles en W_1 , W_2 o $-C(R^{12})(A)-$ por aplicación de un método conocido en

general, W^A es un grupo que se puede ciclar para volverse parte de un sistema de anillos, ya sea W_1 , W_2 o $-C(R^{12})(A)-$ o grupos convertibles en W_1 , W_2 o $-C(R^{12})(A)-$ por aplicación de un método conocido en general, A^R es el anillo A en sí o un sustituyente convertible en el anillo A por aplicación de un método conocido en general, R^A es R^{12} en sí o un sustituyente convertible en R^{12} por aplicación de un método conocido en general. R' y R'' se refieren a cualquier sustituyente definido dentro de las reivindicaciones compatibles con las reacciones realizadas. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R'' es un equivalente a R^5 tal como se describe en las reivindicaciones y la memoria descriptiva presente. PG es un grupo protector que se puede instalar o eliminar usando métodos conocidos en general y EWG representa un grupo extractor de electrones.

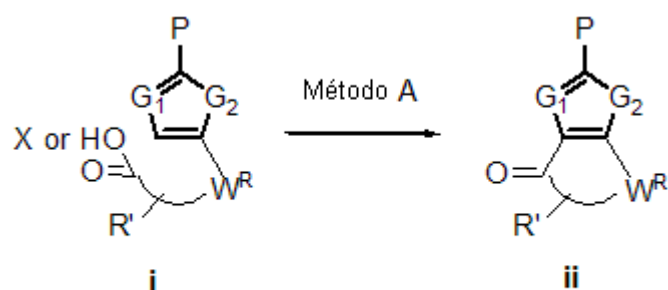
[00137] Los ejemplos del solvente para las reacciones mencionadas más abajo incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, ter-butanol, fenol y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, DME y similares, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, agua o uno de sus solventes mixtos, y similares.

[00138] Un experto en la técnica reconocerá que son posibles numerosas variaciones en las condiciones de reacción que incluyen variaciones en solventes, reactivos, catalizadores, temperaturas de reacción y

tiempos para cada una de las reacciones descritas. La variación de orden de etapas de síntesis y rutas de síntesis alternativas también son posibles.

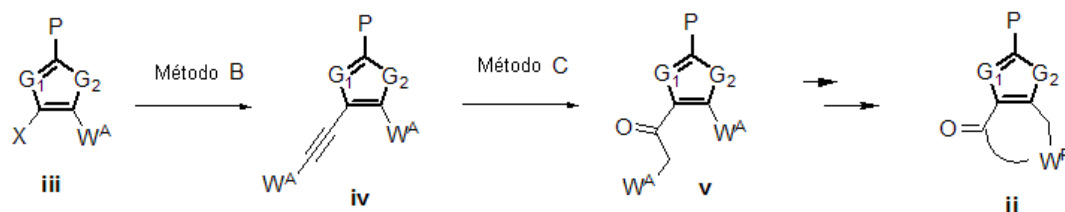
[00139] En muchos casos, la síntesis se puede iniciar a partir de análogos aseguibles en comercios para preparar los compuestos blanco. En algunos casos, los métodos específicos se pueden usar para construir estructuras bicíclicas tal como se describe en los esquemas 1–29.

[00140] Esquema 1: Método general para la síntesis de análogos bicíclicos por medio de ciclación de Friedel-Craft



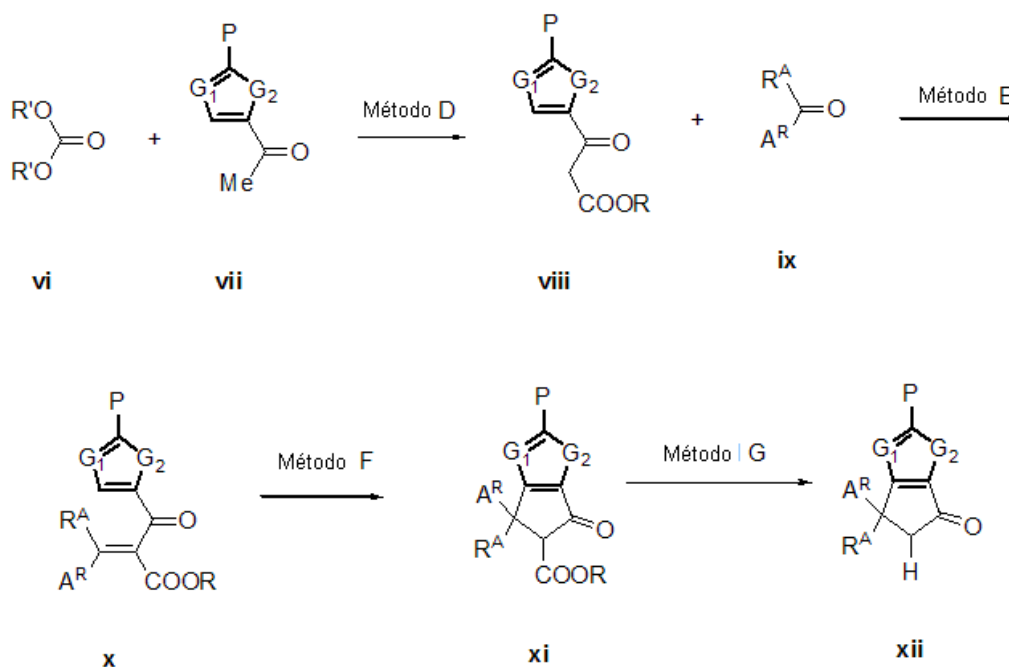
[00141] Cetonas bicíclicas **ii** se pueden adquirir de fuentes comerciales o se pueden obtener por la ciclación de tipo Friedel-Craft bien conocida (Método A) de ácidos carboxílicos o haluros de ácido carboxílico **i** en presencia de ácido, tales como ácido sulfúrico, ácido polifosfórico (PPA), AlCl_3 , otros ácidos de Lewis, etc. a temperatura elevada.

[00142] Esquema 2: Método alternativo para la síntesis de análogos bicíclicos por medio de reacción de acoplamiento de Sonogashira



[00143] El Esquema 2 muestra un método alternativo para construir cetonas bicíclicas **ii**. Los haluros **iii** se pueden tratar con alquinos usando condiciones de Sonogashira de conocimiento general (Método B), por ejemplo, $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI como catalizadores, trietilamina como una base en un solvente apropiado, como DMF para dar alquinos **iv**, que se pueden hidratar luego usando agua, un ácido, por ejemplo, TFA en un solvente apropiado, tales como DCM (Método C) para obtener cetonas **v**. De ser necesario, se puede añadir una sal de mercurio tales como HgSO_4 para facilitar el proceso. Los grupos funcionales W^{A} se pueden conectar luego usando métodos de conocimiento general, por ejemplo, acoplamiento de amida en el caso en que un W^{A} contenga un ácido carboxílico y el otro W^{A} contenga una amina para obtener cetonas **ii**.

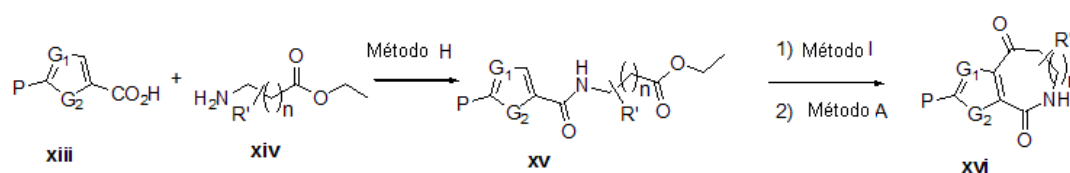
[00144] Esquema 3: Ruta alternativa para la síntesis de análogos bicíclicos



[00145] El Esquema 3 muestra un método alternativo para la síntesis de 5 miembros análogos bicíclicos **xii**. Tal

como se indica en el esquema 3, las cetonas **vii** se pueden tratar con dialquilcarbonatos **vi** en presencia de una base apropiada, tales como hidruro de sodio en un solvente apropiado, por ejemplo, THF a temperatura elevada (Método D). Los cetoésteres formados **viii** se pueden someter luego a condensación de Knoevenagel con un aldehído o cetona, usando una base apropiada, por ejemplo, piperidina y un ácido apropiado, por ejemplo, ácido acético (Método E). Benceno u otro solvente apropiados pueden usarse y la reacción se puede correr a temperatura elevada usando un método apropiado para la eliminación azeotrópica del agua, como una trampa de Dean-Stark. Los cetoésteres α,β -insaturados **x** se pueden ciclar luego usando una reacción de Nazarov, con un ácido de Lewis tales como AlCl_3 , en un solvente apropiado como dicloroetano a temperatura elevada (Método F) para obtener b-cetoésteres cíclicos **xi**. La descarboxilación se puede llevar a cabo luego térmicamente en un solvente apropiado, por ejemplo, DMSO y agua a temperatura elevada (Método G) para obtener cetonas **xii**.

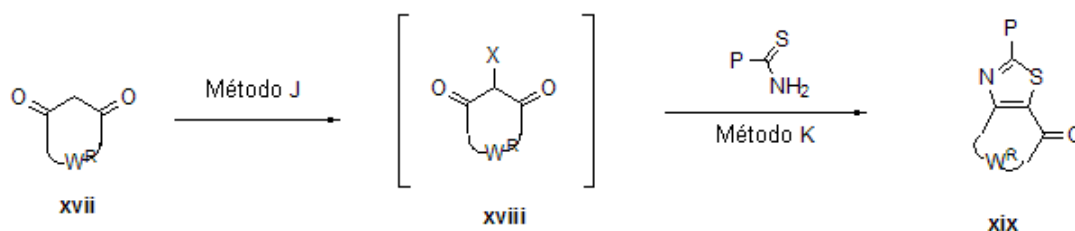
[00146] Esquema 4: Método general para la síntesis de lactamas bicíclicas



[00147] El Esquema 4 muestra una ruta general para la síntesis de lactamas bicíclicas. Los ácidos carboxílicos **xiii** se pueden acoplar con aminoésteres **xiv** en condiciones estándar, por ejemplo, EDCI, HOBT, en un solvente apropiado como DCM (Método H) para obtener amidas **xv**. El grupo éster carboxílico se puede hidrolizar luego usando condiciones estándar, por ejemplo, NaOH en

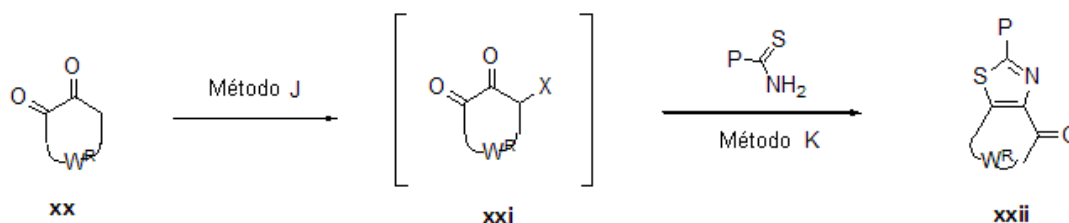
una mezcla de THF-agua (Método I) y los ácidos **xv** se pueden someter a ciclación intramolecular de Friedel-Craft tal como se describe en el Esquema 1 (Método A) para obtener compuestos de la fórmula **xvi**.

[00148] Esquema 5: Método general para la síntesis de tiazoles bicíclicos



[00149] El Esquema 5 muestra una ruta general para la síntesis de tiazoles bicíclicos. Las 1,3-dicetonas **xvii** se pueden tratar con halógeno, por ejemplo, bromo en un solvente apropiado, tales como ácido acético (Método J). Los haluros formados **xviii** se trataron luego con tioamidas o tiourea ($P=NH_2$) en un solvente apropiado, por ejemplo, ácido acético a temperatura elevada (Método K) para obtener tiazoles bicíclicos **xix**.

[00150] Esquema 6: Método alternativo para la síntesis de tiazoles bicíclicos

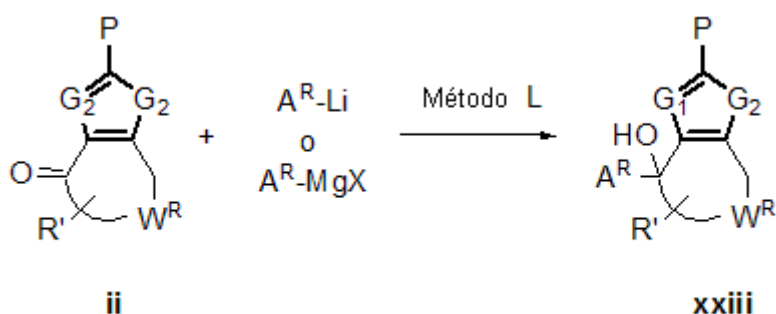


[00151] El Esquema 6 muestra una ruta general para la síntesis de tiazoles bicíclicos **xxii**. Las 1,2-dicetonas **xx** se pueden tratar con halógeno, por ejemplo, bromo en un solvente apropiado, tales como ácido acético (Método J). Los haluros **xxi** formados se tratan luego con tioamidas o tiourea ($P=NH_2$) en un solvente apropiado, por

ejemplo, ácido acético a temperatura elevada (Método K) para obtener tiazoles bicíclicos **xxii**.

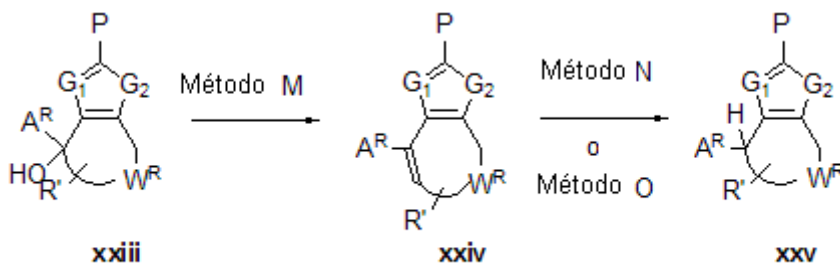
[00152] Los Esquemas 7-13 describen métodos específicos para mayores transformaciones de estructuras obtenidas de fuentes comerciales, preparadas en base a ejemplos de la literatura o por métodos descritos en los Esquemas 1-6.

[00153] Esquema 7: Método general para la adición del grupo arilo a cetonas bicíclicas



[00154] El Esquema 7 muestra una ruta general para la adición de un agente organometálico a una cetona cíclica **ii**. Las cetonas **ii** se pueden tratar con aril-litio o reactivos de arilo de Grignard, tales como bromuro de 4-clorofenilmagnesio en un solvente apropiado, tales como THF a temperatura ambiente o con enfriamiento (Método L) para obtener alcoholes terciarios **xxiii**.

[00155] Esquema 8: Método general para la eliminación / desoxigenación de carbinoles bencílicos

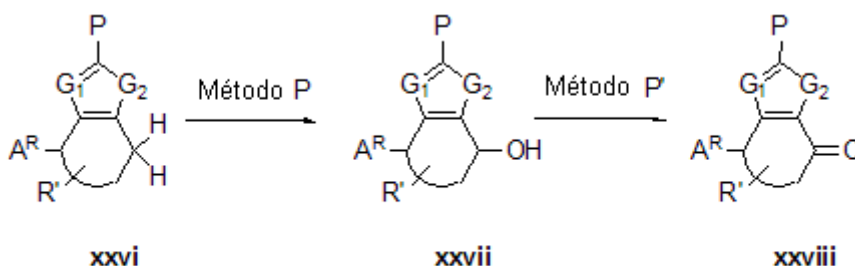


[00156] El Esquema 8 muestra un método general para obtener análogos saturados de compuestos de hidroxilo **xxiii** por eliminación reductiva del grupo funcional

hidroxilo. En este caso, el intermediario de olefina **xxiv** se puede aislar, de ser necesario. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto de hidroxilo **xxiii** con ácido como TFA, ácido sulfúrico, TfOH, etc. (Método M) da como resultado el compuesto de olefina **xxiv**. Esta reacción se lleva a cabo usualmente en el solvente orgánico usual tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, etc., pero también se puede realizar sin solvente orgánico. La reacción se lleva a cabo usualmente a temperatura ambiente a temperatura de reflujo. El intermediario de olefina **xxiv** se puede convertir luego en el compuesto **xxv** por la reacción de hidrogenación bien conocida, como hidrógeno presurizado, Pd/C como un catalizador y un solvente apropiado, por ejemplo, etanol. (Método N). Además, el intermediario de olefina **xxvi** se puede convertir en el compuesto **xxv** por reducción de hidruro mediada por ácido, usando un ácido apropiado, tales como ácido sulfúrico, TFA, TfOH, complejo de BF₃-éter u otros ácidos de Lewis y un agente de hidruro, por ejemplo, Et₃SiH, NaBH₄, Red-Al, etc. en un solvente apropiado, tales como diclorometano, dicloroetano o tolueno a temperatura ambiente o a temperatura elevada (Método O). El compuesto **xxv** también se puede preparar directamente sin aislamiento del intermediario de olefina **xxiv**. En este caso, se pueden aplicar condiciones de hidrogenación bien conocidas tales como sistema de H₂-Pd/C y un solvente apropiado, tales como acetato de etilo, etanol, etc. (Método N). De ser necesario, se pueden añadir ácidos tales como ácido acético, ácido clorhídrico, etc. La reacción de reducción de hidruro mediada por ácido directo sin aislamiento del intermediario de olefina **xxiv** también se puede aplicar, por ejemplo, usando condiciones preferidas con TfOH como

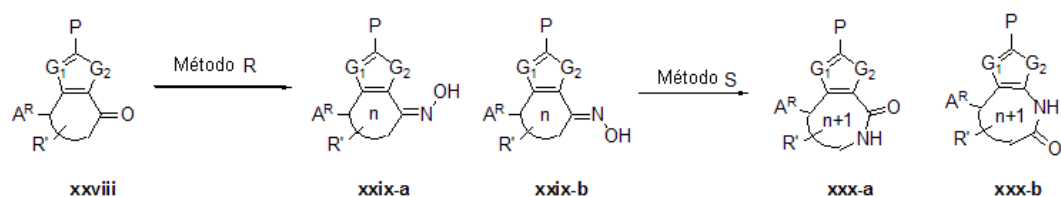
un ácido y Et_3SiH como un agente de hidruro en un solvente apropiado, tales como dicloroetano a temperatura elevada (Método O) para obtener compuestos de la fórmula **xxv**.

[00157] Esquema 9: Método general para la oxidación de alquilenos en alcoholes y cetonas



[00158] El Esquema 9 muestra un método general para la oxidación de grupo metileno en **xxvi** en cetonas **xxviii**. Como oxidante, se pueden usar $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, KMnO_4 , SeO_2 , la combinación de TBHP y NaClO_3 , la combinación de sulfato de cobre y persulfato de potasio, etc. (Método P). Entre ellos, se prefiere el sistema de sulfato de cobre-persulfato de potasio. En esta reacción, se puede añadir base orgánica tales como 2,4,6-trimetilpiridina en forma de una base, de ser necesario. La reacción se lleva a cabo usualmente en solvente tales como dioxano, acetonitrilo y agua o su mezcla. La reacción se lleva a cabo usualmente a temperatura ambiente a temperatura de reflujo. En algunos casos, la reacción puede dar compuestos de hidroxilo **xxvii** exclusivamente o además de cetonas **xxviii**. En este caso, los compuestos de hidroxilo **xxvii** se pueden convertir en compuestos ceto **xxviii** blanco por posterior oxidación usando reactivo de Dess-Martin, MnO_2 , sistemas de oxidación de Swern, etc. (Método P'). La segunda oxidación también se puede realizar usando una mezcla de compuestos de hidroxilo **xxvii** y compuestos ceto **xxviii**.

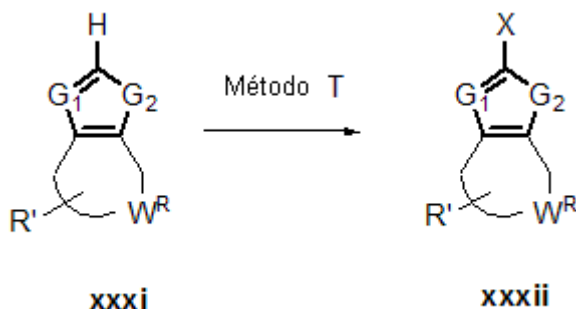
[00159] Esquema 10: Método general para la preparación de lactamas a partir de cetonas



[00160] El Esquema 10 muestra un método general para la formación de lactamas **xxx** a partir de cetonas **xxviii** por medio de las correspondientes oximas **xxix** por reordenamiento de Beckman bien conocido con expansión del anillo. Las oximas **xxix-a** y **xxix-b** se pueden preparar a partir de las correspondientes cetonas **ii** usando condiciones estándar, por ejemplo, por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en solvente apropiado, tales como THF, acetonitrilo, etanol, DMF, dioxano, etc. (Método R). Usualmente, la reacción da una mezcla estereoisomérica de oximas **xxix-a** y **xxix-b**, sin embargo, en algunos casos, **xxix-a** o **xxix-b** se producen estereoselectivamente. La reacción de reordenamiento de Beckman se puede realizar usando una mezcla estereoisomérica de oximas **xxix-a** y **xxix-b** para obtener una mezcla regioisomérica de lactamas **xxx-a** y **xxx-b**. Usualmente, una mezcla de lactama **xxx-a** y **xxx-b** se puede separar por método de purificación por cromatografía. Para esta reacción, se puede usar ácido de Bronsted fuerte, tales como ácido sulfúrico, ácido polifosfórico (PPA), ácido metansulfónico, etc. La reacción se puede correr a temperatura ambiente hasta 200 °C (Método S). De modo alternativo, la reacción de Beckman se puede llevar a cabo en presencia de ácido de Lewis tales como $AlCl_3$, etc. en un solvente apropiado a temperatura ambiente hasta 200 °C. En casos en los que se

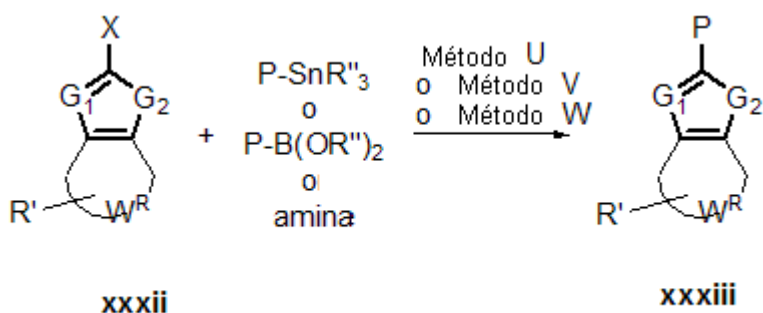
usen isómeros individuales de oximas, se puede formar un isómero individual de lactama, según la stereoquímica del material de partida.

[00161] Esquema 11: Método general para la halogenación de compuestos heteroaromáticos de 5 miembros



[00162] El Esquema 11 muestra un método general para la halogenación de compuestos heteroaromáticos no sustituidos de 5 miembros **xxxii**. Los compuestos heteroaromáticos no sustituidos **xxxii** se pueden tratar con un agente de halogenación, tales como Br₂, NBS, etc. en un solvente apropiado, tales como ácido acético, DCM u otros (Método T) para obtener compuestos de la fórmula **xxxii**. Como un halógeno, Br es el más preferible, sin embargo, en algunos casos, Cl o I también se puede seleccionar.

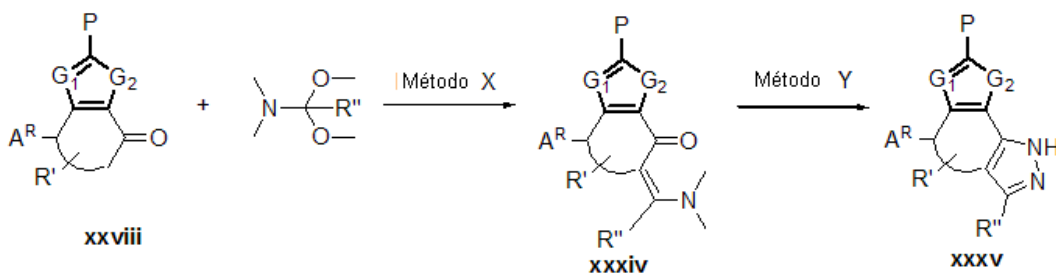
[00163] Esquema 12: Método general para formación de enlaces C-C o C-N en compuestos heteroaromáticos de 5 miembros



[00164] El Esquema 12 muestra un método general para la formación de enlaces C-C o C-N en compuestos

heteroaromáticos de 5 miembros **xxxii**. Los haluros **xxxii** se pueden tratar con estannanos usando condiciones estándar de Stille, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , LiCl , en un solvente apropiado, como dioxano a temperatura elevada (Método U) para obtener los compuestos **xxxiii**. De modo alternativo, se pueden usar ácidos borónicos o ésteres en la reacción de Suzuki, por ejemplo, usando catalizador de Pd tales como $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$, base, tales como Cs_2CO_3 y un solvente apropiado, por ejemplo, dioxano-agua a temperatura elevada (Método V). Para las reacciones de formación de enlace C-N con una amina, tales como morfolina, se pueden emplear condiciones de Buchwald-Hartwig. En tales casos, se pueden usar catalizadores de Pd como $\text{Pd}(\text{dba})_2$ con un ligando apropiado, tales como XantPhos, así como una base, por ejemplo, Cs_2CO_3 en un solvente apropiado, como dioxano a temperatura elevada (Método W).

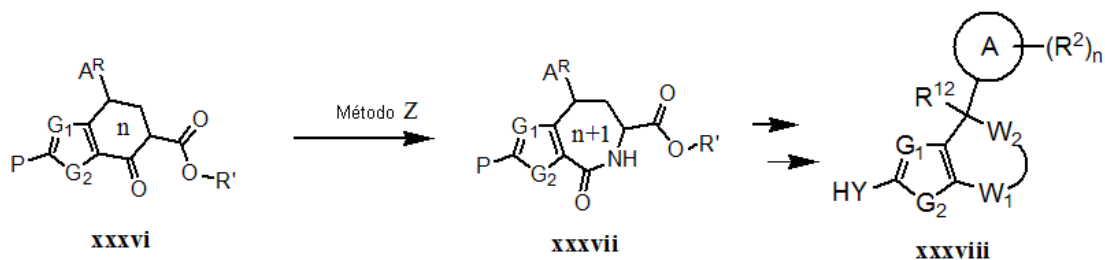
[00165] Esquema 13: Método general para la formación de pirazoles anulados



[00166] El Esquema 13 muestra un método general para la formación de azoles anulados **xxxv** a partir de las correspondientes cetonas **xxviii**. Las cetonas **xxviii** se pueden transformar en las ceto-enaminas **xxxiv** apropiadas usando condiciones apropiadas, tales como dimetilformamida-dimetilacetal, ya sea pura o con un cosolvente, tales como tolueno a temperatura elevada (Método X). Las ceto-enaminas **xxxiv** luego se pueden

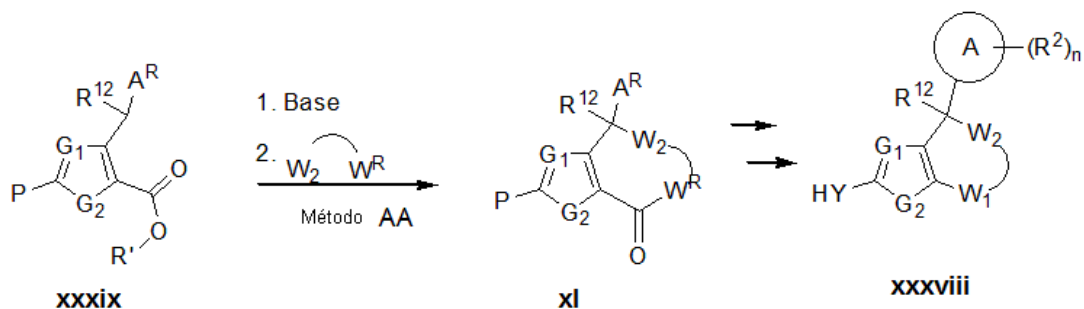
tratar con hidrazina en un solvente apropiado, tales como AcOH a temperatura elevada (Método Y) para obtener pirroles anulados **xxxv**.

[00167] Esquema 14: Método general para expansión del anillo hacia lactamas



[00168] El Esquema 14 muestra un método general para la expansión del anillo de cetoesésteres **xxxvi** hacia lactamas **xxxvii**. Los cetoesésteres **xxxvi** se tratan con una fuente de azida apropiada, tales como NaN_3 en condiciones ácidas, tales como ácido sulfúrico en un solvente apropiado, por ejemplo, benceno, tolueno o cloroformo para obtener lactamas **xxxvii** (Método Z). Los compuestos de la fórmula **xxxvii** se pueden transformar luego en **xxxviii** usando métodos de síntesis bien conocidos, incluyendo aquellos descritos en este documento.

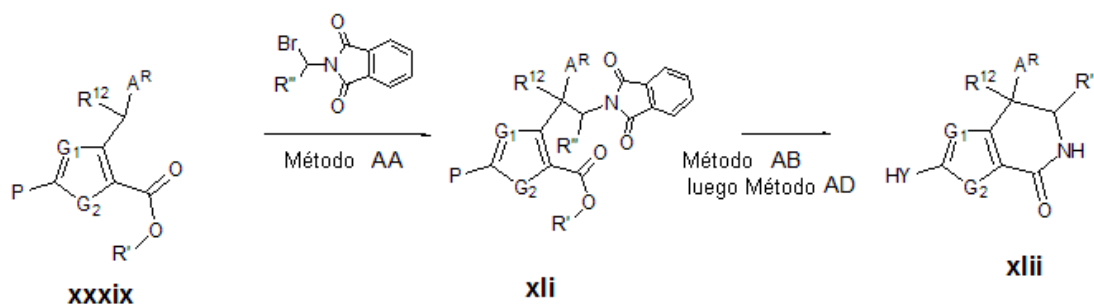
[00169] Esquema 15: Método general para la alquilación bencílica seguida de ciclación



[00170] El Esquema 15 muestra un método general para la alquilación bencílica seguido de ciclación hacia sistemas de anillos bicíclicos. El sustrato **xxxix**, donde A^R es un

grupo arilo se puede desprotonar con una base apropiada, tales como K⁺OT⁻Bu, KHMDS, LiHMDS y NaHMDS, en un solvente apropiado, por ejemplo, THF, DMF o una combinación de solventes. La desprotonación se puede llevar a cabo en un rango de temperaturas, con preferencia de entre -78 °C y temperatura ambiente. En ion bencílico formado se puede tratar luego con un electrófilo que lleva un grupo apropiado para la posterior ciclación con el grupo éster en **xxxix** (Método AA). Esta secuencia puede ser un proceso en un solo recipiente o se puede llevar a cabo en etapas separadas. Los ejemplos de electrófilos incluyen, pero sin limitación, haluros de aminoalquilenop protegidos, haluros de hidroxialquilenop protegidos, 2,2-dióxidos de 1,2,3-oxatiazolidina sustituidos. Las condiciones de reacción generales pueden diferir en base a la elección de sustrato y electrófilo, incluyendo temperatura, solventes, estequiometría de reactivos y concentración de sustratos. La ciclación para cerrar el anillo bicíclico (**x1**) se logra usualmente después de la eliminación del grupo protector. El proceso puede requerir una temperatura elevada y aditivos en base a la naturaleza de la funcionalidad de reacción. Los compuestos de la fórmula **x1** se pueden transformar luego en **xxxviii** usando métodos de síntesis bien conocidos, incluyendo aquellos descritos en este documento.

[00171] Esquema 16: Método específico para la alquilación bencílica seguida de ciclación hacia lactamas de 6 miembros

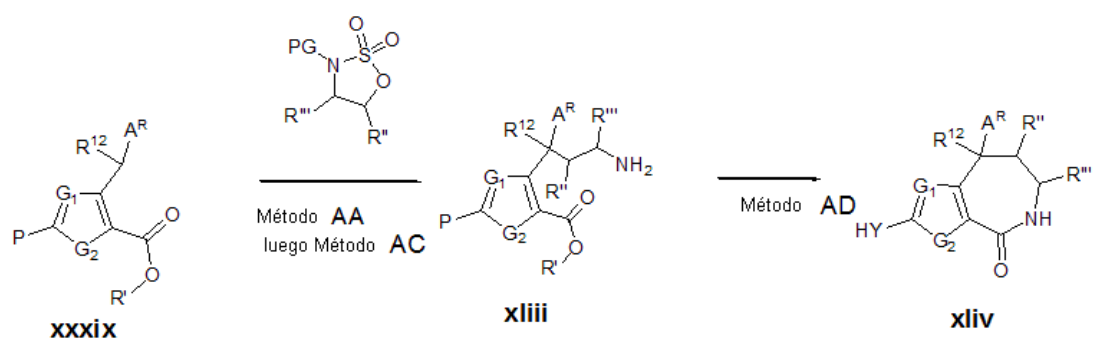


[00172] El Esquema 16 muestra un método específico para la alquilación bencílica seguida de ciclación hacia anillos de lactama bicíclicos de 6 miembros. El sustrato **xxxix**, donde A^R es un grupo arilo, se puede desprotonar con una base apropiada, tales como K^tBu, KHMDS, LiHMDS, LDA, NaH en un solvente apropiado, por ejemplo, THF, DMF o una combinación de solventes. Con preferencia, el t-butóxido de potasio se usa como una base y la reacción se lleva a cabo en una mezcla de THF y DMF a -20 °C, con o sin la adición de una sal coordinante tales como cloruro de litio o yoduro de tetrabutilamonio. El ion bencílico formado se puede tratar luego con un haluro de aminometileno protegido opcionalmente sustituido, por ejemplo, 1-bromometilamina protegida con ftalimida para dar compuestos de la fórmula **xli** (Método AA). La temperatura de reacción, la estequiometría de los reactivos y la concentración del sustrato puede variar en base a la combinación de participantes de la reacción. Con preferencia, el anión se forma con 3 eq de t-butóxido de potasio en una proporción 2:3 de THF:DMF a -20 °C y a una concentración de 0,03 M. Una solución del electrófilo en THF se añade a 0 °C y la reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente antes de elaborar. El grupo protector se puede desproteger posteriormente usando métodos de conocimiento general. Por ejemplo, la ftalimida se puede eliminar usando hidrazina en un

solvente apropiado, tales como etanol a temperatura ambiente o temperatura elevada (Método AB). La posterior ciclación (Método AD) puede proceder espontáneamente o a temperatura elevada para formar compuestos de la fórmula **xlii**.

[00173] Esquema 17: Método específico para la alquilación bencílica seguido de ciclación hacia lactamas de 7 miembros

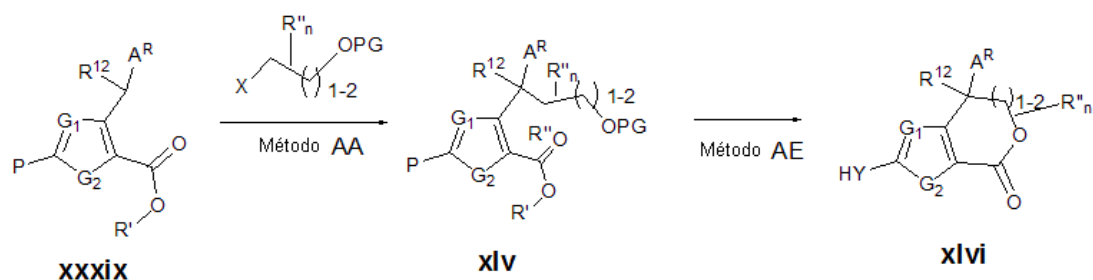
[00174]



[00175] El Esquema 17 muestra un método específico para la alquilación bencílica seguido de ciclación hacia anillos de lactama bicíclicos de 7 miembros. El sustrato **xxxix**, donde A^R es un grupo arilo, se puede desprotonar con una base apropiada, tales como K^tBu, KHMDS, LiHMDS, LDA, NaH (otros), en un solvente apropiado, por ejemplo, THF, DMF o una combinación de solventes. El ion bencílico formado se puede tratar luego con una etilamina protegida opcionalmente sustituido con un grupo saliente apropiado en la posición 2, tales como 2,2-dióxido de N-Boc-1,2,3-oxatiazolidina sustituido para proporcionar compuestos de la fórmula **xliii** (Método AA). La temperatura de reacción, la estequiometría de los reactivos y la concentración del sustrato pueden variar en base a la combinación de participantes de la reacción. Los ejemplos de las condiciones preferidas incluyen K^tBu (1,2 eq), 3,5 eq de electrófilo, 0 °C hasta temperatura ambiente en DMF o

NaHMDS (1,2 eq), 2,0 eq de electrófilo, -78°C a 0°C en DMF/THF (4:1). El grupo protector se puede desproteger luego usando métodos de conocimiento general. Por ejemplo, Boc se puede eliminar usando un ácido, tales como TFA en un solvente apropiado, tales como DCM a temperatura ambiente o temperatura elevada para dar los compuestos de la fórmula **xliii** (Método AC). La posterior ciclación se logra usando una base apropiada, por ejemplo, KOMe en un solvente apropiado, tales como MeOH, preferentemente a temperatura elevada para proporcionar compuestos de la fórmula **xliv** (Método AD).

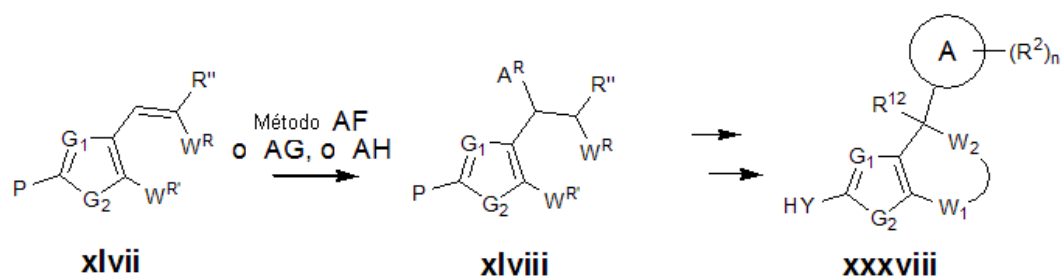
[00176] Esquema 18: Método general para la alquilación bencílica seguido de ciclación hacia lactonas de 6 y 7 miembros



[00177] El Esquema 18 muestra un método general para la alquilación bencílica seguida de ciclación hacia anillos de lactona bicíclicos de 6 ó 7 miembros. El sustrato **xxxix**, donde A^{R} es un grupo arilo, se puede desprotonar con una base apropiada, tales como K^tBu, KHMDS, LiHMDS, NaHMDS, en un solvente apropiado, por ejemplo, THF, DMF o una combinación de solventes. Con preferencia, se usa K^tBu como una base y la reacción se lleva a cabo en THF y DMF de -20 a 0°C . El ion bencílico formado se puede tratar luego con un halometanol protegido opcionalmente sustituido, tales como SEMCl, 2-halo-etanol o 3-halo-propanol, tales como 2-bromoetanol protegido con TBS para proporcionar compuestos de la fórmula **xlv** (Método AA). La

temperatura de reacción, la estequiometría de los reactivos y la concentración del sustrato pueden variar en base a la combinación de participantes de la reacción. Con preferencia, se usan 4 equivalentes de electrófilo y 1,1 equivalentes de K_{Ot}Bu con la concentración del sustrato 0,1 M. El grupo protector se puede desproteger luego usando métodos de conocimiento general. Por ejemplo, TBS se puede eliminar usando un ácido, tales como HCl en un solvente apropiado, tales como dioxano a temperatura ambiente o temperatura elevada, dando como resultado la posterior ciclación en los compuestos de la fórmula **xlvi** (Método AE).

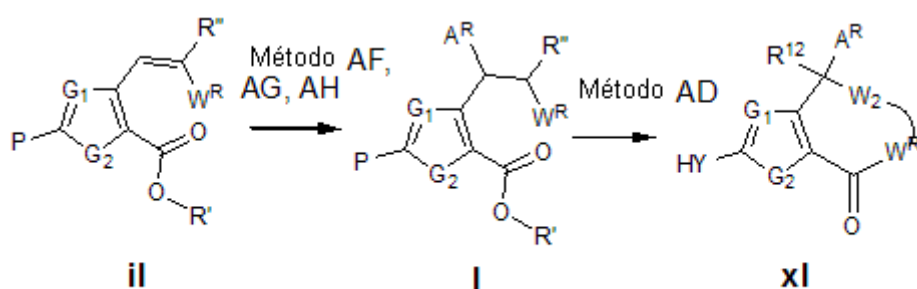
[00178] Esquema 19: Método general para la adición catalizada con metal en alquenos seguido de ciclación



[00179] El Esquema 19 muestra un método general para la preparación de sistemas bicíclicos **xxxviii**. Los alquenos **xlvi** que se pueden preparar por transformaciones conocidas en general, tales como acoplamiento de Heck de un alqueno con haluro de arilo o condensación de Knoevenagel de un arilcarbaldehído, se pueden someter a reacciones de adición para formar los compuestos **xlviii**. Las reacciones de adición incluyen, pero sin limitación, adición de Michael (Hui, *P. Org. Lett.* **2011**, 13, 216-219) de un nucleófilo en alqueno **xlvi** (Método AF) (R'', W^R o ambos son grupos extractores de electrones); adiciones catalizadas con metal en alquenos, tales como adición catalizada con Rh(I) de una especie organometálica

(Método AG) (Hayashi, T. et al, *Org. Lett.* **2008**, 10, 589), tales como ácido o éster arilborónico; adiciones de radicales, por ejemplo, catalizada con Rh (Método AH) (Padwa, A. y Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7391-7402). Los compuestos **xlvi** se ciclan luego conectando W^R y $W^{R'}$ usando métodos de conocimiento general para proporcionar compuestos de la fórmula **xxxviii**.

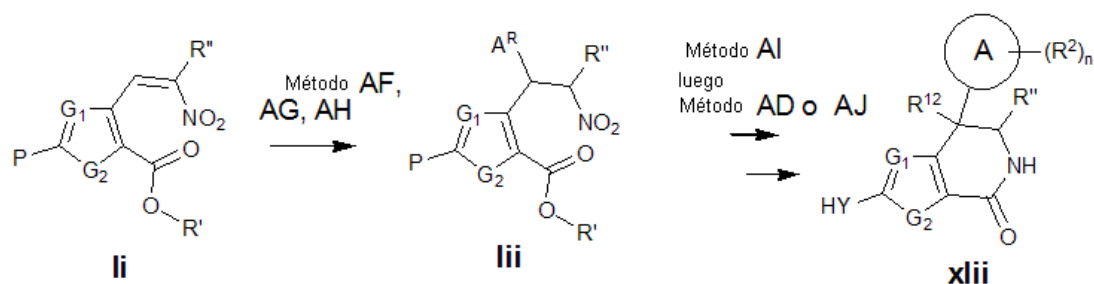
[00180] **Esquema 20: Método general para la adición catalizada con metal en alquenos seguido de ciclación**



[00181] El Esquema 20 muestra un método general para la preparación de sistemas bicíclicos **xl**. Alquenilo **il** que se puede preparar por medio de transformaciones conocidas en general, tales como acoplamiento de Heck de un alqueno con haluro de arilo o condensación de Knoevenagel de un arilcarbaldehído, se pueden someter a reacciones de adición para formar los compuestos **1**. Las reacciones de adición incluyen, pero sin limitación, la adición de Michael (Método AF) (Hui, P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 216-219) de un nucleófilo en alqueno **il** (R'', W^R o ambos son grupos extractores de electrones); adiciones catalizadas con metal a alquenos, tales como adición catalizada con Rh(I) de una especie organometálica (Método AG) (Hayashi, T. et al, *Org. Lett.* **2008**, 10, 589), tales como ácido o éster arilborónico; adiciones de radicales, por ejemplo, catalizados con Rh (Método AH) (Padwa, A. y Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7391-7402). Los compuestos **1** se

ciclan luego conectando W^R y un grupo éster o ácido carboxílico usando métodos de conocimiento general, algunos de los cuales se describen en este documento hacia compuestos de la fórmula **x1**.

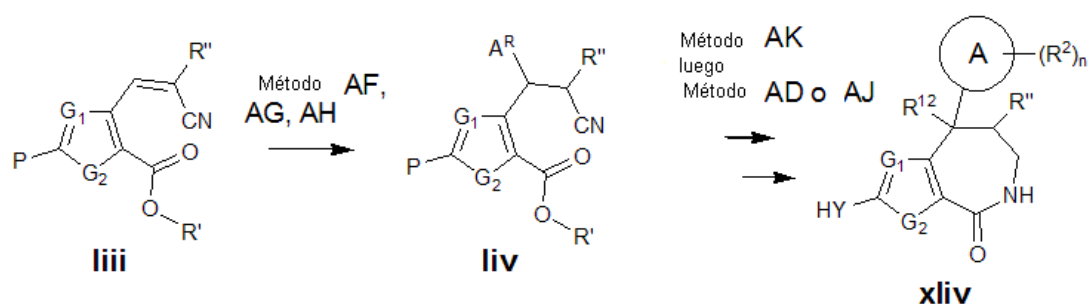
[00182] Esquema 21: Método específico para la adición catalizada con metal en alquenos seguida de ciclación hacia 6 miembros lactamas



[00183] El Esquema 21 muestra un método general para la preparación de lactamas bicíclicas de 6 miembros **xlii**. Los alquenos **li**, que se pueden preparar por transformaciones conocidas en general, tales como reacción de Henry con arilcarbaxaldehído y nitroalcano seguido de deshidratación, se pueden usar como materiales de partida hacia lactamas bicíclicas **xlii**. La adición de nucleófilos, tales como haluros de arilmagnesio en alquenos **li** en condiciones de adición estándar de Michael (Método AF) pueden dar los compuestos **lii**. La reacción se puede llevar a cabo tal como se describe en el Hui, P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 216-219. De modo alternativo, se puede usar una adición catalizada con metal, por ejemplo, adición catalizada con Rh(I) de reactivos organometálicos, tales como ácidos o ésteres borónicos (Método AG). La reacción se puede llevar a cabo usando un catalizador apropiado de Rh(I), tales como $[RhCl(CH_2CH_2)_2]_2$ y (3,5-Dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina, en un solvente apropiado, por ejemplo, dioxano, a temperatura elevada

para formar compuestos de la fórmula **lii**. La reacción también se puede correr en condiciones radicales, por ejemplo, Padwa, A. y Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7391-7402 (Método AH). El grupo nitro en compuestos **lii** se puede reducir posteriormente a grupo amino usando condiciones estándar, tales como Zn/AcOH, hidrogenación catalítica, etc. (Método AI). Las aminas formadas pueden reaccionar con grupos éster de forma espontánea o a temperatura elevada para formar lactamas de la fórmula **xlii** (Método AD). Cuando se forman aminoácidos, su ciclación se puede lograr usando condiciones de acoplamiento estándar, tales como EDCI/HOBt en un solvente apropiado, por ejemplo, DCM (Método AJ).

[00184] Esquema 22: Método específico para la adición catalizada con metal a alquenos seguido de ciclación hacia lactamas de 7 miembros

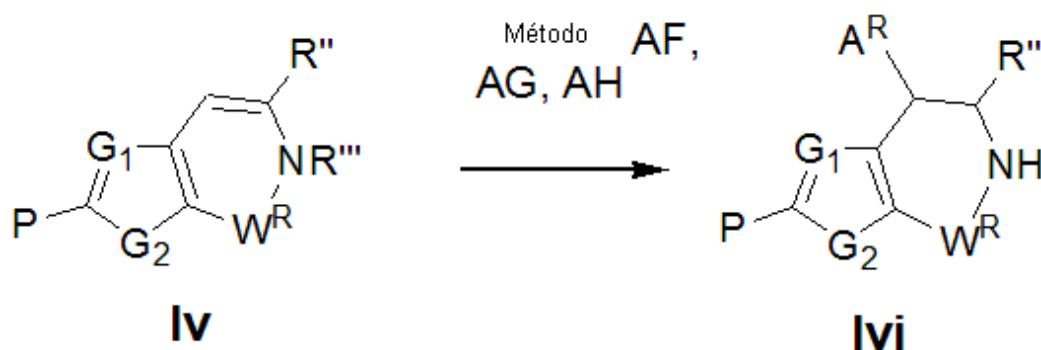


[00185] El Esquema 22 muestra un método general para la preparación de lactamas bicíclicas de 6 miembros **xx**. Los alquenos **liii**, que se pueden preparar por transformaciones conocidas en general, tales como acoplamiento de Heck de un nitroalqueno con haluro de arilo o condensación de Knoevenagel de un arilcarbaldehído, se pueden usar como materiales de partida hacia lactamas bicíclicas **xliv**. La adición de nucleófilos, tales como haluros de arilmagnesio a alquenos **liii** en condiciones de adición estándar de

Michael (Método AF) puede proporcionar compuestos **liv**. De modo alternativo, se puede usar una adición catalizada con metal, por ejemplo, adición catalizada con Rh(I) de reactivos organometálicos, tales como ácidos o ésteres borónicos (Método AG). La reacción se puede llevar a cabo usando un catalizador de Rh(I) apropiado, tales como $[\text{RhCl}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2]_2$ y (1R,4R)-2,5-difenilbiciclo[2,2,2]octa-2,5-dieno, en un solvente apropiado, por ejemplo, dioxano/agua, a temperatura elevada para formar compuestos de la fórmula **liv**. La reacción también se puede correr en condiciones de radicales (Método AH). El grupo ciano en los compuestos **liv** se puede reducir luego a grupo amino usando condiciones estándar, tales como NaBH_4 , hidrogenación catalítica, etc. (Método AK). Las aminas formadas pueden reaccionar con grupos éster de forma espontánea o a temperatura elevada para formar lactamas de la fórmula **xliv** (Método AD). Cuando se forman aminoácidos, su ciclación se puede lograr usando condiciones de acoplamiento estándar, tales como EDCI/HOBt en un solvente apropiado, por ejemplo, DCM (Método AJ).

[00186]

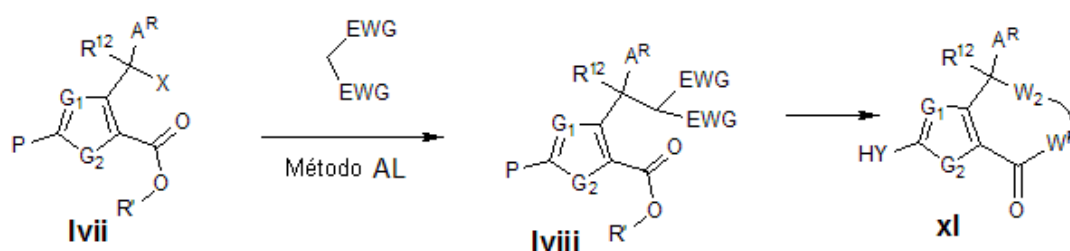
[00187] Esquema 23: Método general para adición catalizada con metal a alquenos cíclicos



[00188] El Esquema 23 muestra un método alternativo

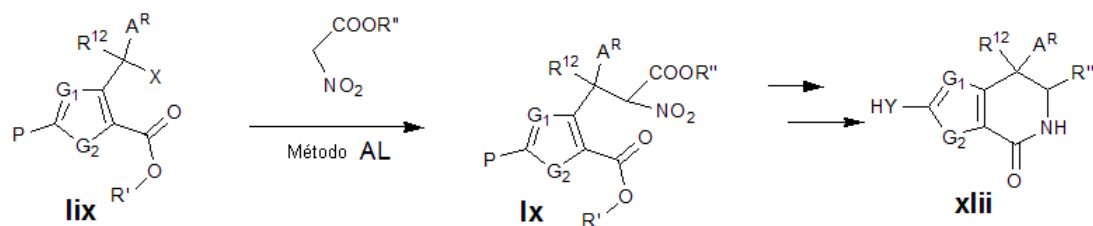
para la preparación de análogos bicíclicos **lvi**. Las enaminas cíclicas **lv** que se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos acíclicos de una manera similar tal como se describe en los esquemas 19-22 se pueden transformar luego en compuestos **lvi** usando métodos análogos a los descritos en los esquemas 19-22.

[00189] Esquema 24: Método general para la alquilación bencílica seguida de ciclación



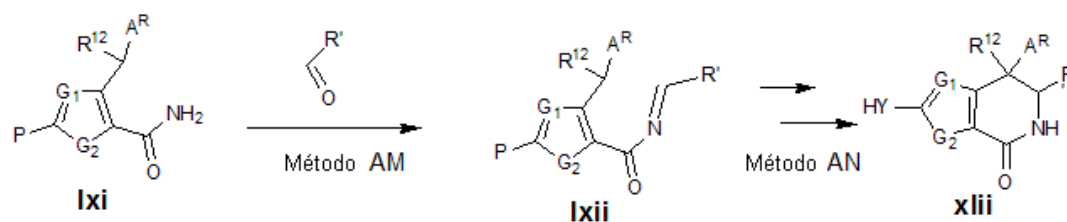
[00190] El Esquema 24 muestra un método general para la preparación de análogos bicíclicos **xl**. Los haluros **lvii**, que se pueden preparar por halogenaciones de los correspondientes alcoholes usando métodos de conocimiento general, tales como PBr_3 en DCM, se pueden tratar con nucleófilos para formar compuestos de la fórmula **lviii**. Las condiciones pueden incluir el tratamiento con una base, tales como NaH en un solvente apropiado, por ejemplo, DMSO, tal como se describe en el Kogan, N. A. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1980**, *1*, 59-62 (Método AL). Los compuestos acíclicos formados **lviii** se pueden ciclar luego conectando EWG con un grupo éster o ácido carboxílico usando condiciones conocidas en general.

[00191] Esquema 25: Método específico para la alquilación bencílica seguido de ciclación hacia lactamas de 6 miembros



[00192] El Esquema 25 muestra un método general para la preparación de lactamas bicíclicas de 6 miembros **xlii**. Los haluros **lix**, que se pueden preparar por halogenaciones de los correspondientes alcoholes usando métodos de conocimiento general, tales como PBr_3 en DCM, se pueden sustituir con ésteres nitroacéticos opcionalmente sustituidos para formar los compuestos de la fórmula **lx**. Las condiciones pueden incluir el tratamiento con una base, tales como NaH en un solvente apropiado, por ejemplo, DMSO, tal como se describe en el Kogan, N. A. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1980**, 1, 59-62 (Método AL). Los nitroésteres formados se pueden reducir en aminoésteres usando métodos de conocimiento general, tales como Zn/AcOH o hidrogenación catalítica (Método AI) seguido de ciclación para proporcionar lactamas de la fórmula **xlii** (Método AD).

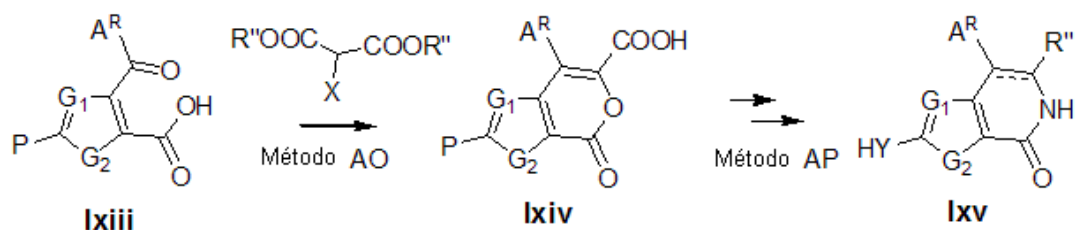
[00193] Esquema 26: Método general para la ciclación hacia lactamas de 6 miembros



[00194] El Esquema 26 muestra un método general para la ciclación de *N*-alquilidencarboxamidas en lactamas. Las amidas **lxi** se tratan con aldehídos en condiciones apropiadas, tales como calentamiento en tolueno en presencia de tamices moleculares para dar *N*-

alquilidencarboxamidas **lxii** (Método AM) o gradualmente usando la condición descrita en la referencia: Prashant Singh et al, E-Journal of Chemistry, 2009, **6(1)**, 99-105. Los compuestos **lxii** se pueden transformar luego en lactamas **xlvi** usando un tratamiento básico apropiado, por ejemplo, KOH en THF (Método AN) (las referencia para la adición intermolecular de base de acilo de Schiff: Dziedzic, Pawel et al, Chemistry--An European Journal (2009), 15, (16), 4044-4048; Dobrev, A. et al, Liebigs Annalen der Chemie, (8), 863-5, 1992; Kaiser, A. y Wiegrebe, W., Monatshefte fuer Chemie, 127(4), 397-415; 1996)

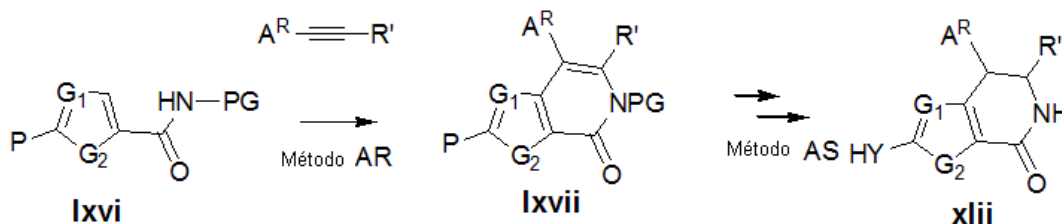
[00195] Esquema 27: Método general para la condensación de cetonas con ésteres de halomalonato hacia lactonas de 6 miembros con posterior transformación en lactamas de 6 miembros



[00196] El Esquema 27 describe un método general para la síntesis de lactonas y lactamas. Los cetoácidos **lxiii** se pueden tratar con ésteres de halomalonato en condiciones básicas, por ejemplo, usando K_2CO_3 en un solvente apropiado, tales como DMF, seguido de elaboración ácida, por ejemplo, usando HCl en AcOH para dar lactonas **lxiv** (Método AO, procedimiento similar al descrito en Tetrahedron Lett. 2009, 50, 2057). El posterior tratamiento con una fuente apropiada de amina, tales como aminas o amoníaco a temperatura elevadas (Método AP) puede llevar a lactamas **lxv**.

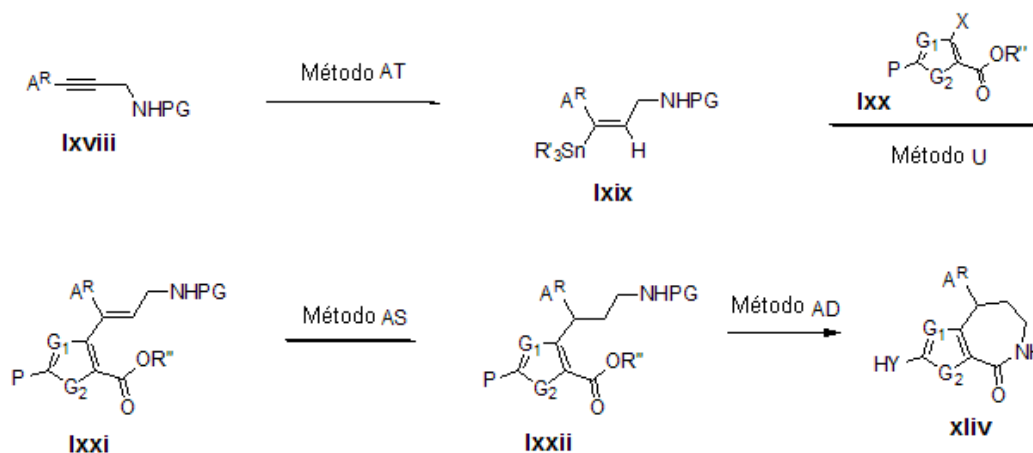
[00197] Esquema 28: Método general para la cicloadición

oxidativa catalizada con metal hacia lactamas de 6 miembros



[00198] El Esquema 28 describe un método general para la preparación de lactamas de 6 miembros **xlii**. Las amidas N-sustituidas **lxvi** se hacen reaccionar con alquinos usando un catalizador de metal apropiado, tales como $Rh(CpCl_2)$, oxidante, por ejemplo, $Cu(OAc)_2$ en un solvente apropiado, por ejemplo, alcohol amílico (Método AR, procedimiento similar al descrito en J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 10565). Cuando el N-sustituyente es un grupo protector, tales como N-bencilo, se puede desproteger luego usando condiciones estándar, tales como hidrogenación catalítica usando Pd/C con saturación simultánea del anillo lactama (Método AS) para obtener compuestos de la fórmula **xlii**.

[00199] Esquema 29: Método general para el acoplamiento catalizado con metal de vinilestannanos hacia lactamas de 7 miembros

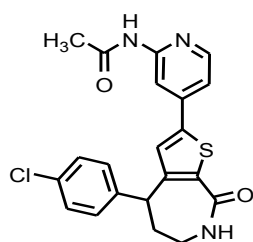
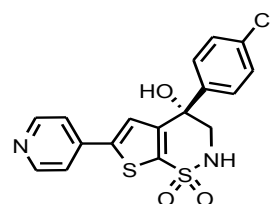
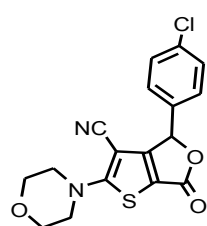
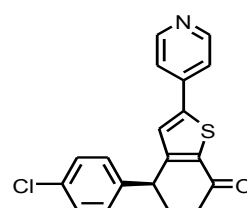
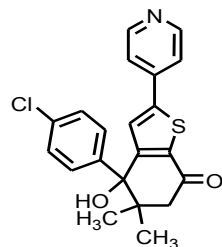
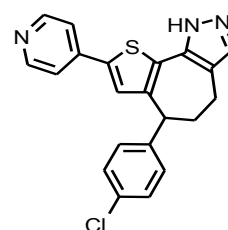
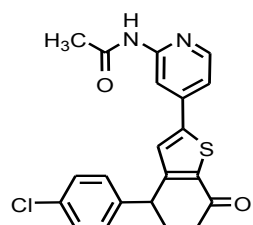
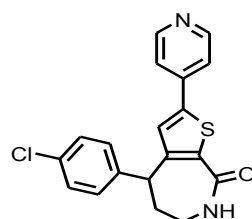


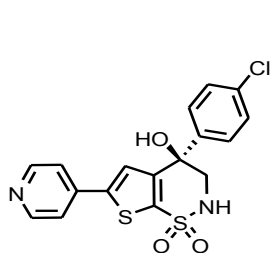
[00200] El Esquema 29 describe un método general para

la preparación de lactamas de 7 miembros **xliv**. Los alquinos **lxviii** se tratan con reactivos de estannilación apropiados, tales como Bu_3SnH en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. La reacción se puede llevar a cabo en DMF, dioxano, THF u otro solvente apropiado, a temperatura ambiente o temperatura elevada para proporcionar vinilestannanos **lxix** (Método AT). Los vinilestannanos **lxix** se pueden acoplar con haluros **lxx** en condiciones estándar de Stille, por ejemplo, por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , LiCl , en un solvente apropiado, como dioxano a temperatura elevada (Método U) para obtener compuestos **lxxi**. Los alquenos **lxxi** se pueden transformar en compuestos saturados de la fórmula **lxxii** usando hidrogenación, por ejemplo, H_2 , Pd/C en un solvente apropiado, tales como etanol a presión normal o alta de hidrógeno gas (Método AS). Opcionalmente, un aditivo ácido, como ácido acético se pueden añadir para acelerar la reacción. Los compuestos **lxxii** se desproteger posteriormente usando métodos estándar, tales como TFA/DCM para el grupo Boc (Método AC) y luego se ciclan para formar las amidas de la fórmula **xliv** (Método AD).

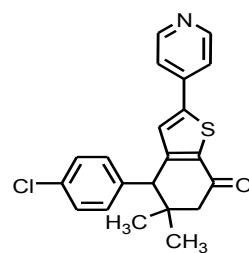
[00201] EJEMPLOS

[00202] La Tabla 1 siguiente muestran ciertos compuestos representados por compuestos de la fórmula general **I-A**, **I-B**, **I-C**, **II-A**, **II-B**, **III-A**, **III-B**, **VI-A**, **VI-B**, **VII-A**, **VII-B**, **VIII-A** y **VIII-8** y sus subgrupos.

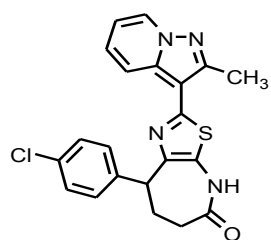
**1****2****3****4****5****6****7****8**



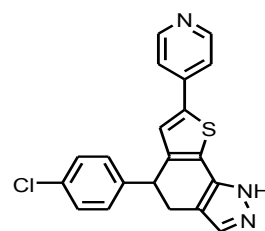
9



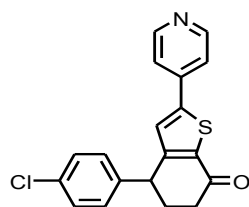
10



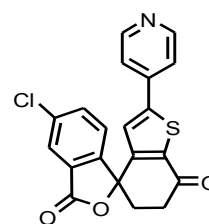
11



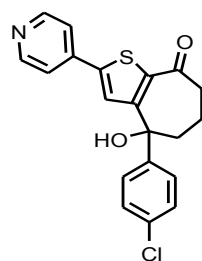
12



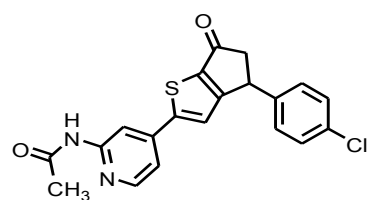
13



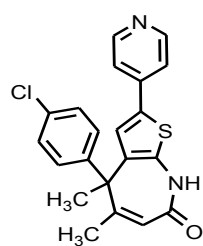
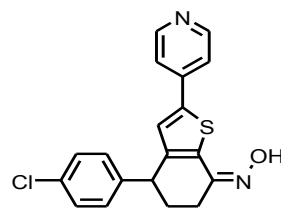
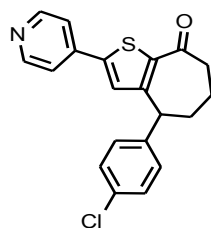
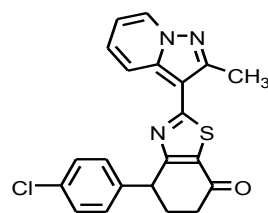
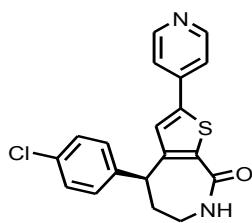
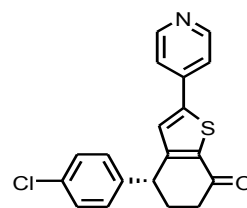
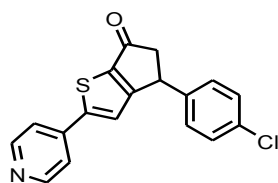
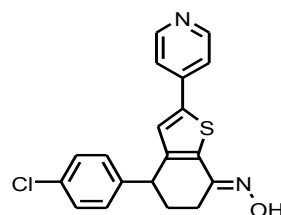
14

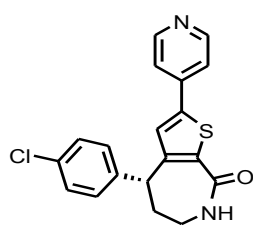


15

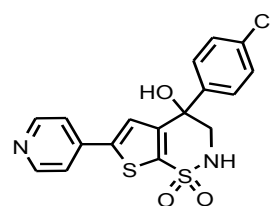


16

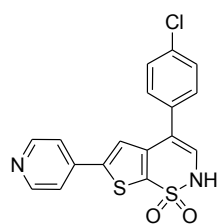
**17****18****19****20****21****22****23****24**



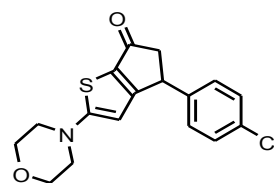
25



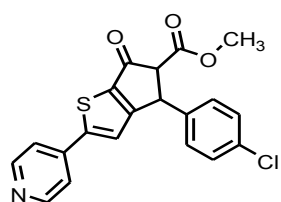
26



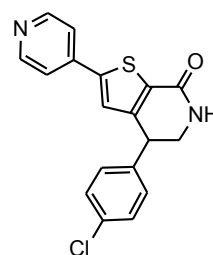
27



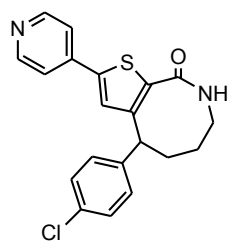
28



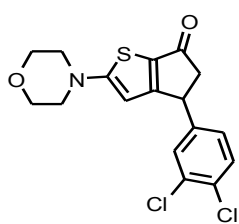
29



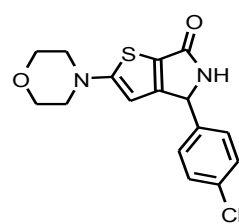
30



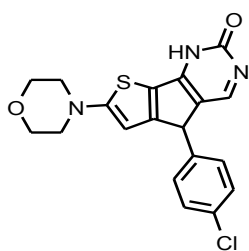
31



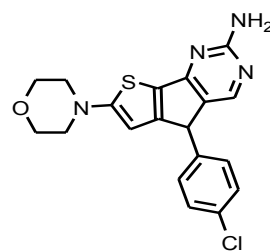
32



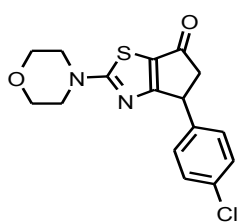
33



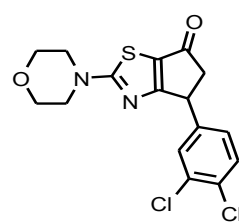
34



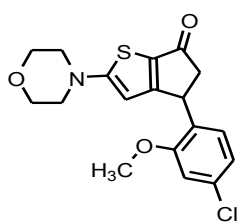
35



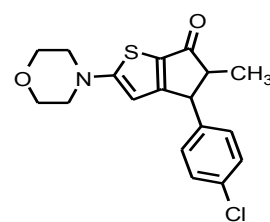
36



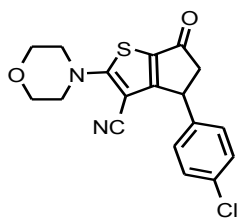
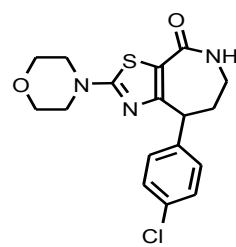
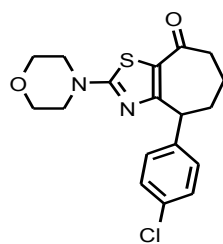
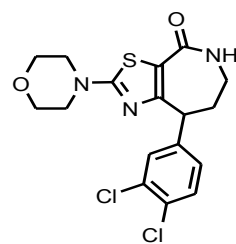
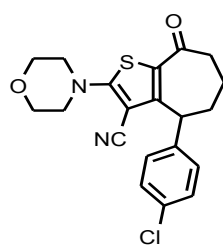
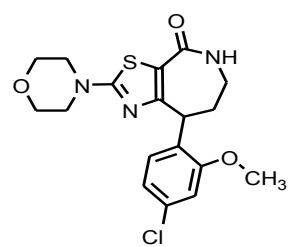
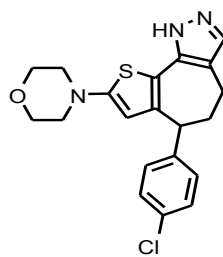
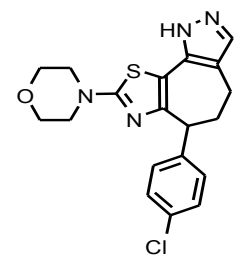
37

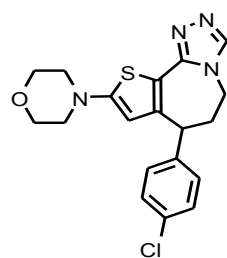


38

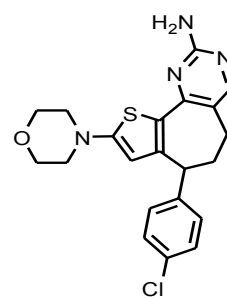


39

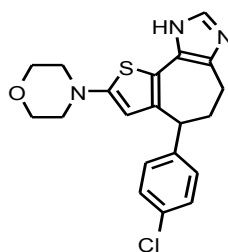
**40****41****42****43****44****45****46****47**



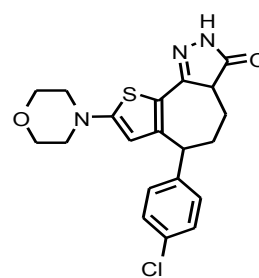
48



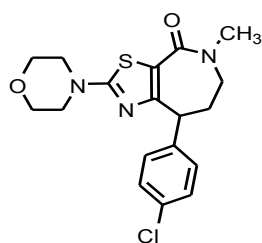
49



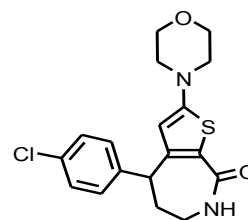
50



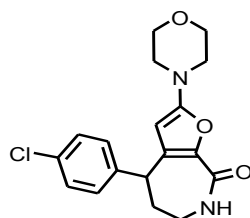
51



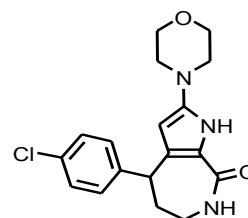
52



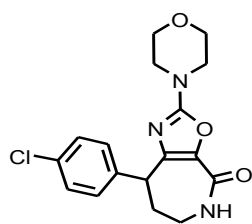
53



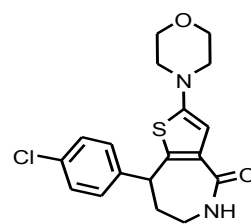
54



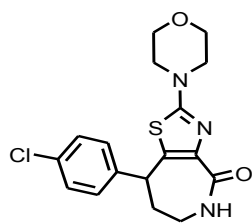
55



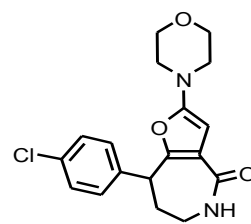
56



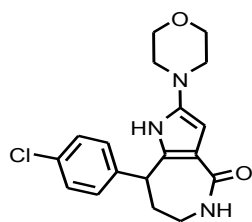
57



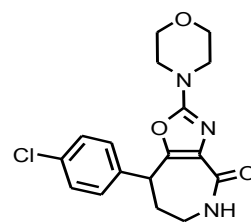
58



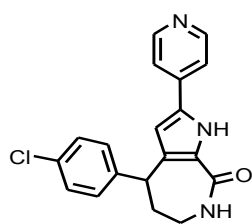
59



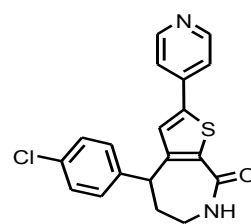
60



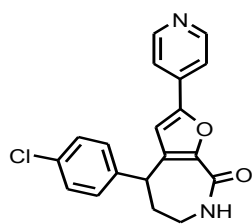
61



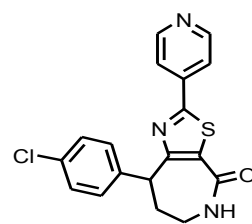
62



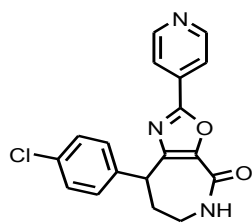
63



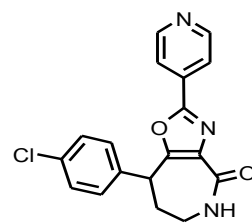
64



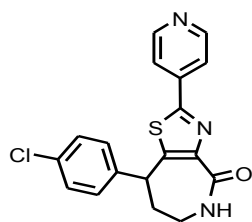
65



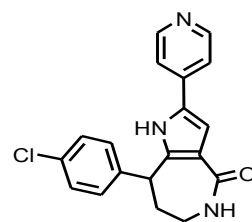
66



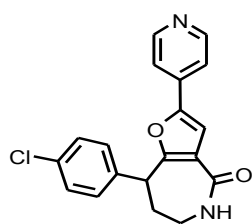
67



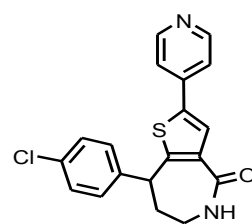
68



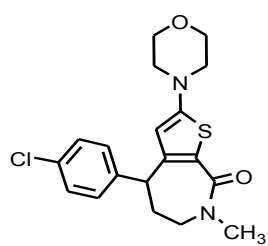
69



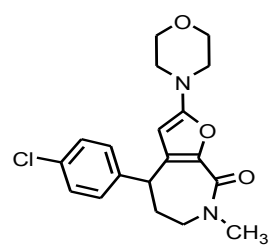
70



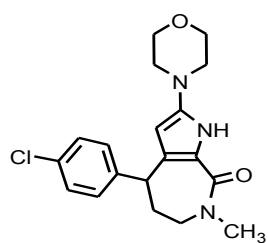
71



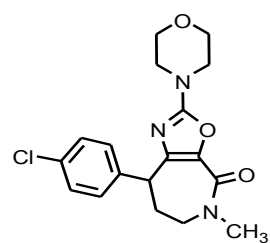
72



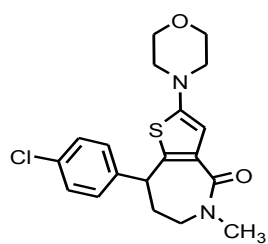
73



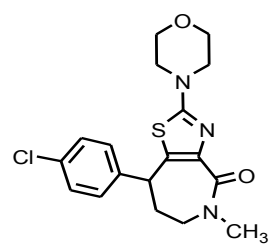
74



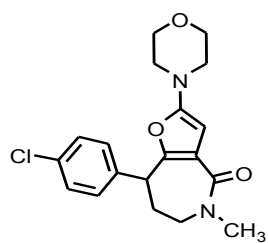
75



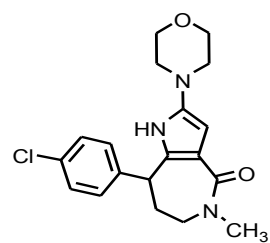
76



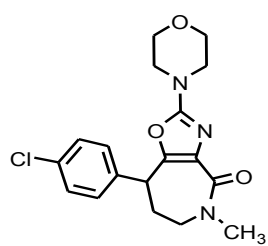
77



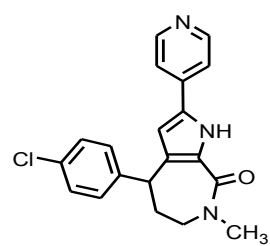
78



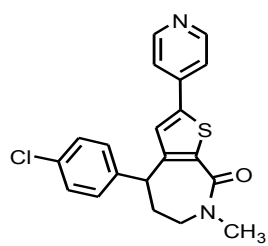
79



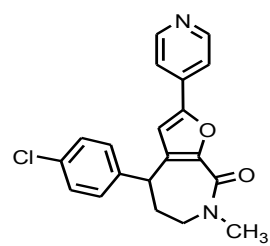
80



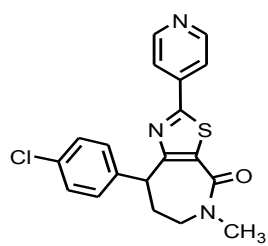
81



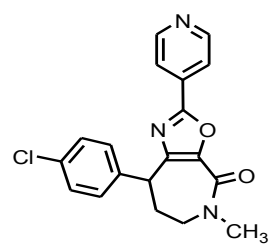
82



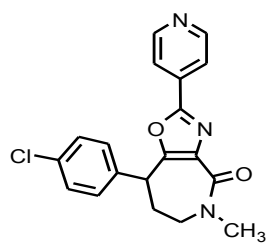
83



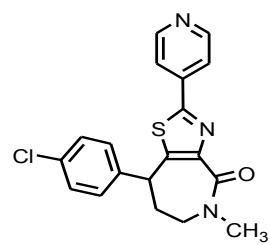
84



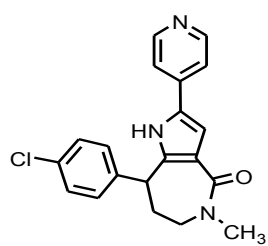
85



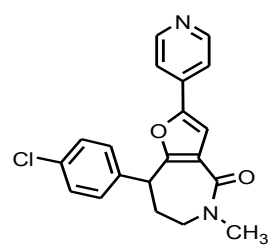
86



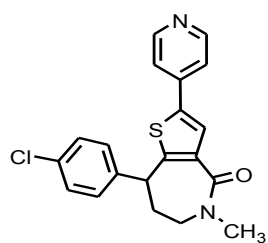
87



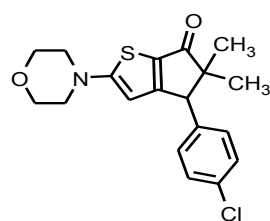
88



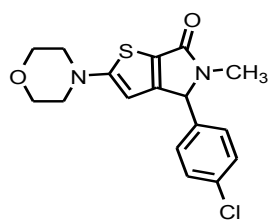
89



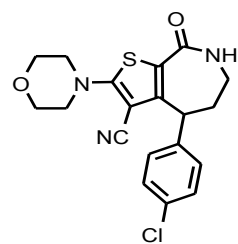
90



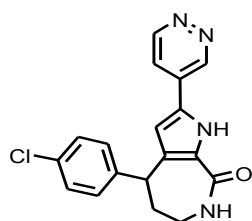
91



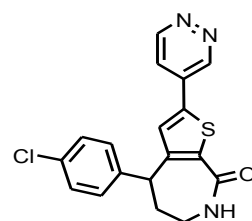
92



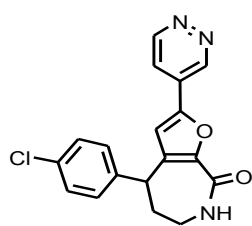
93



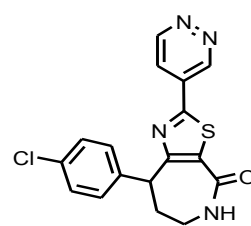
94



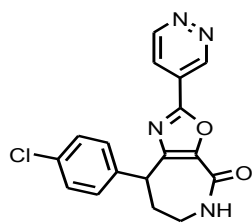
95



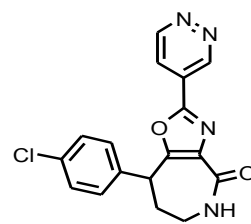
96



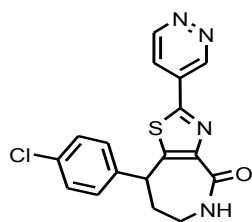
97



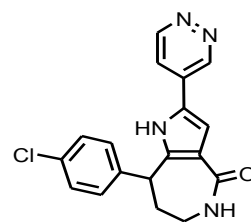
98



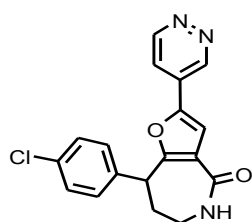
99



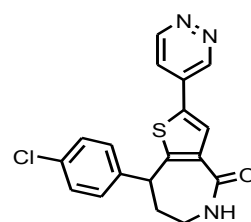
100



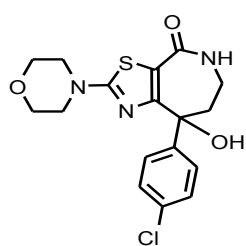
101



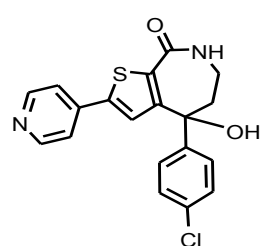
102



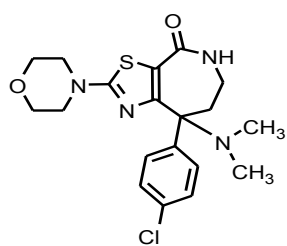
103



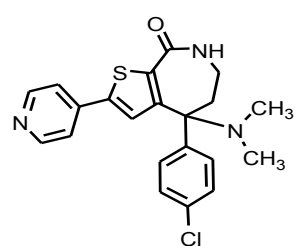
104



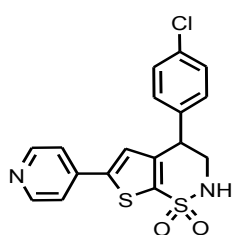
105



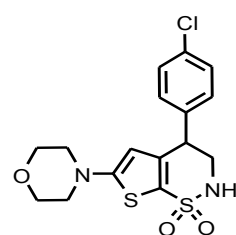
106



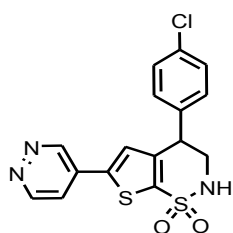
107



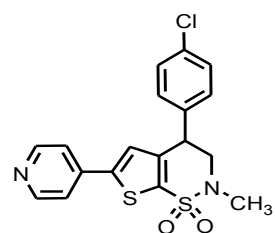
108



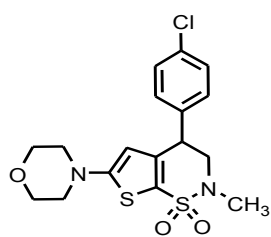
109



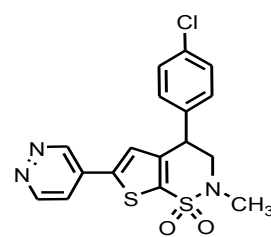
110



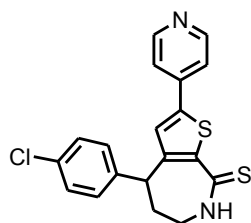
111



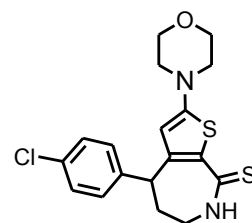
112



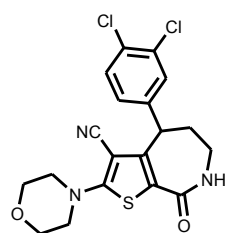
113



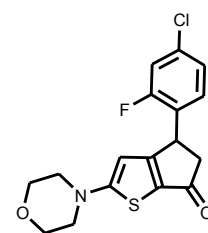
114



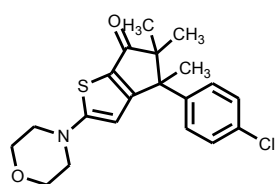
115



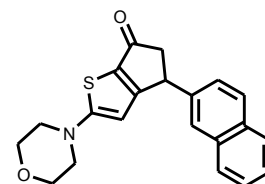
116



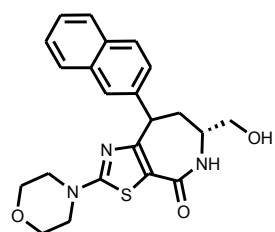
117



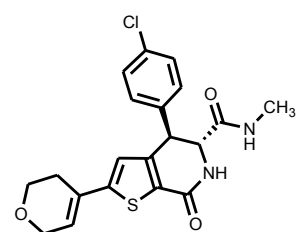
118



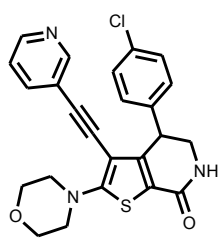
119



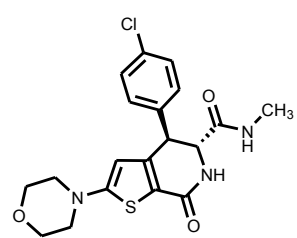
120



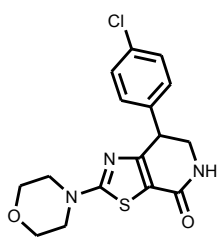
121



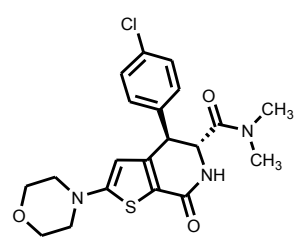
122



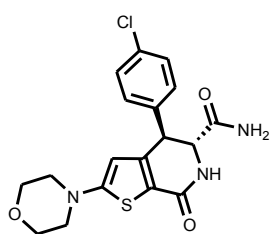
123



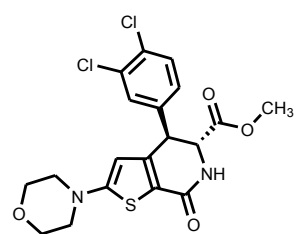
124



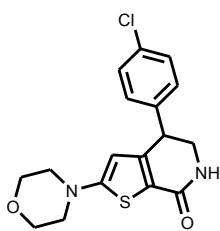
125



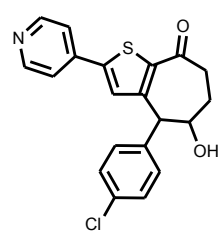
126



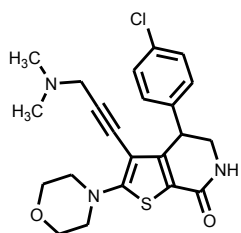
127



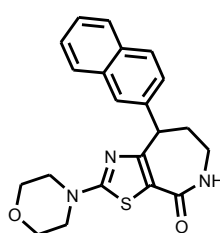
128



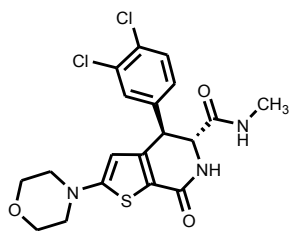
129



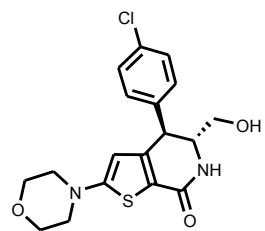
130



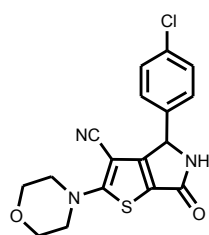
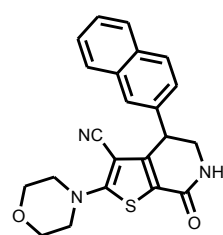
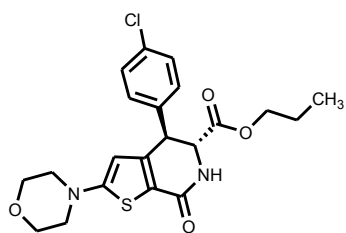
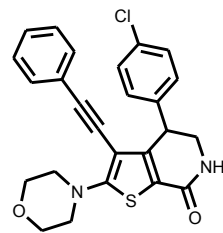
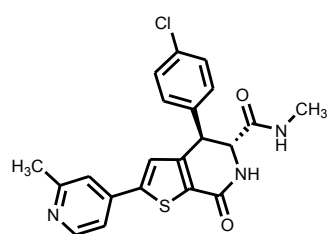
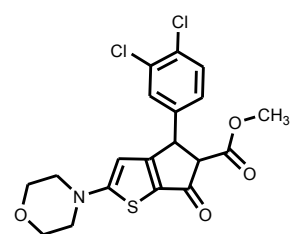
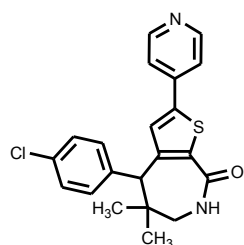
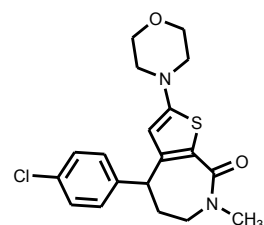
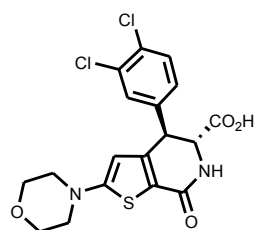
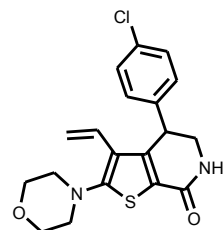
131

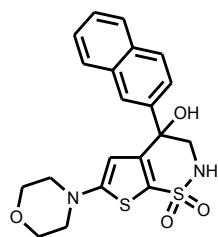
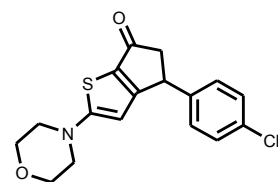
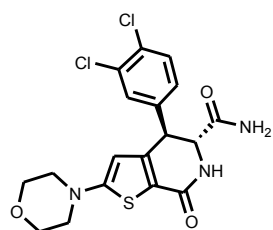
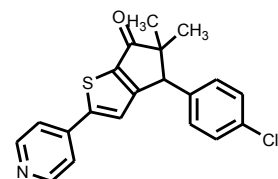
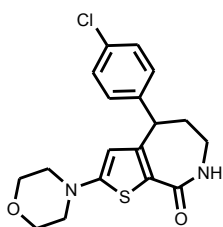
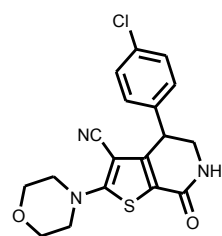
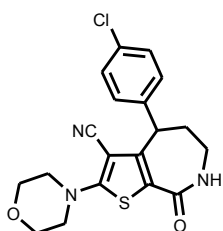
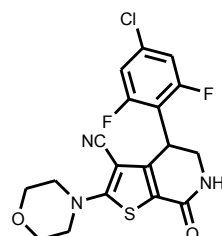
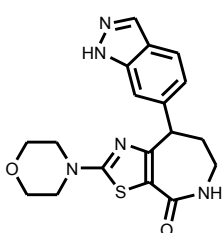
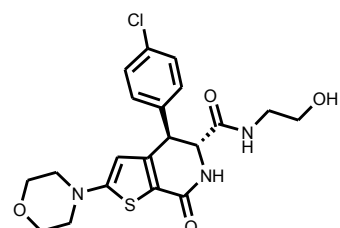


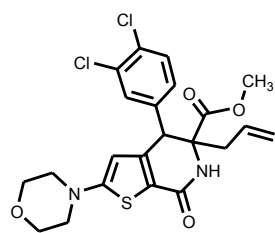
132



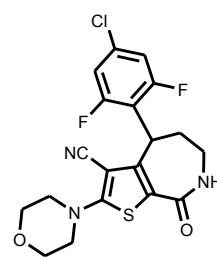
133

**134****135****136****137****138****139****140****141****142****143**

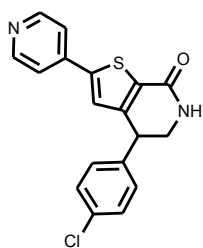
**144****145****146****147****148****149****150****151****152****153**



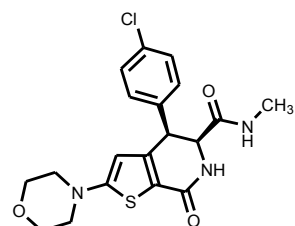
154



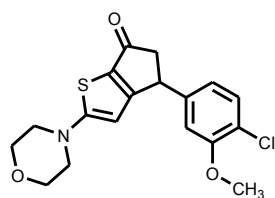
155



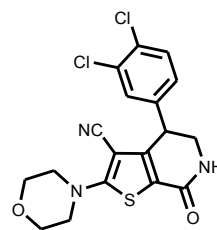
156



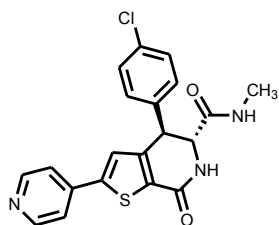
157



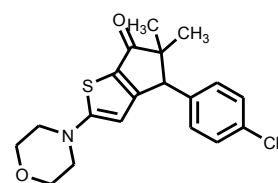
158



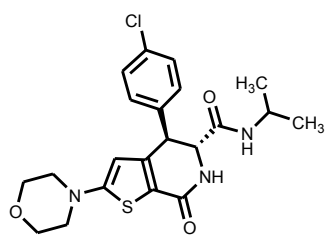
159



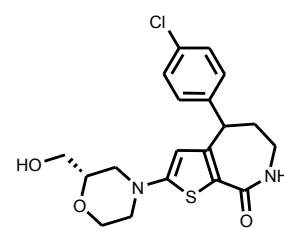
160



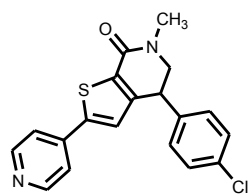
161



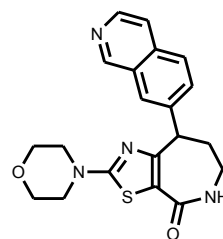
162



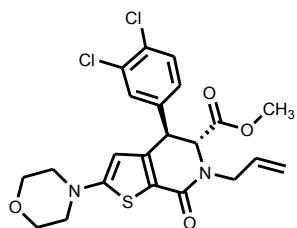
163



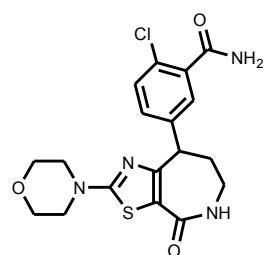
164



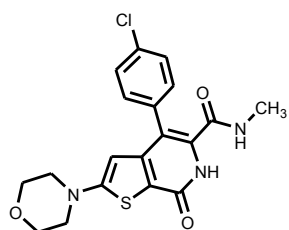
165



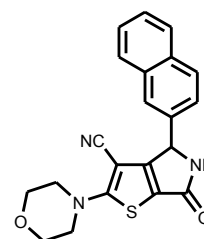
166



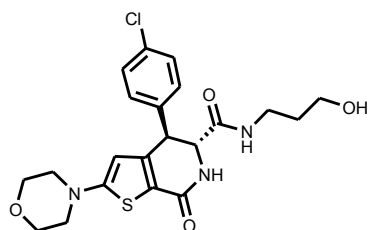
167



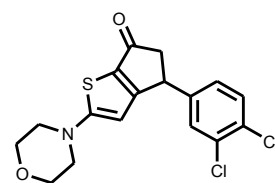
168



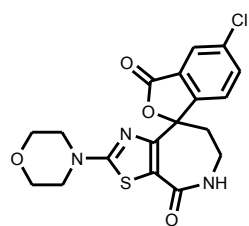
169



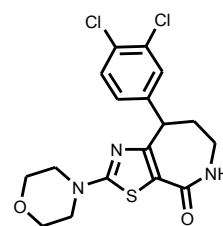
170



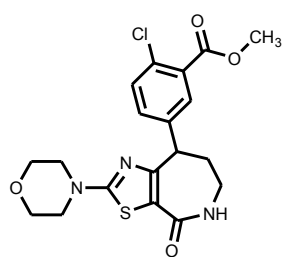
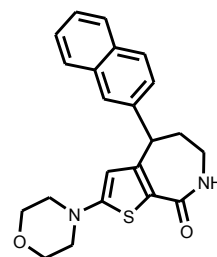
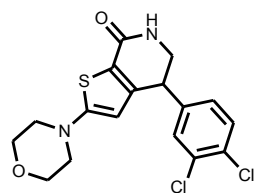
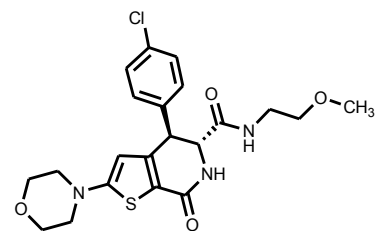
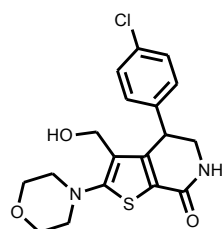
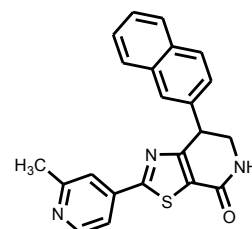
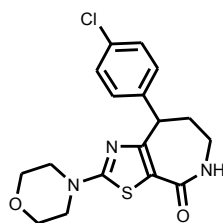
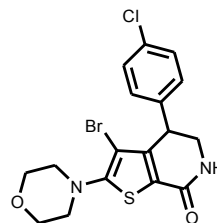
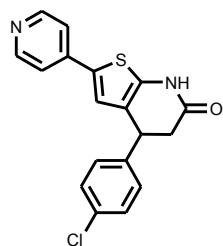
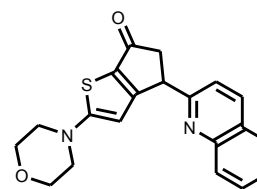
171

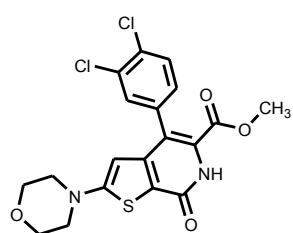


172

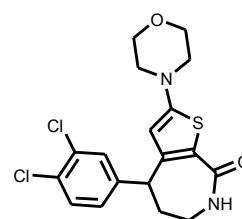


173

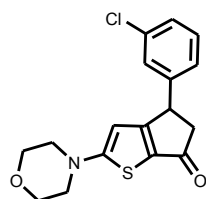
**174****175****176****177****178****179****180****181****182****183**



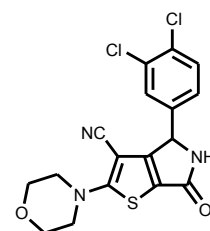
184



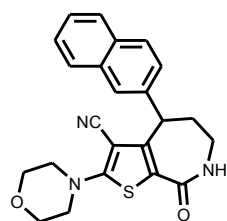
185



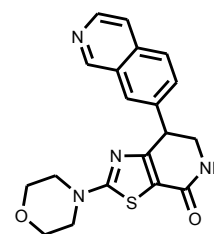
186



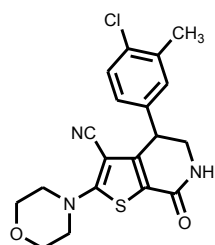
187



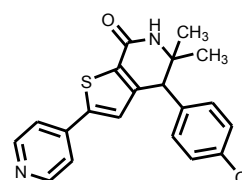
188



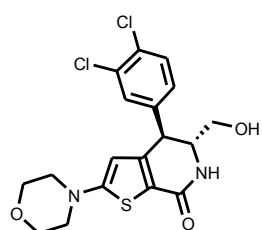
189



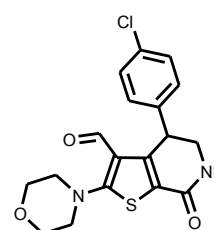
190



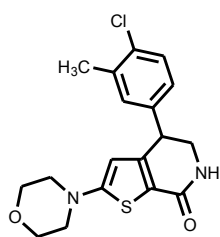
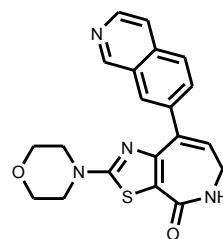
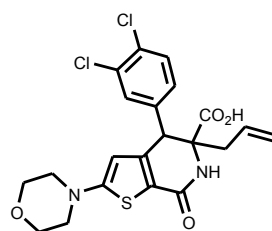
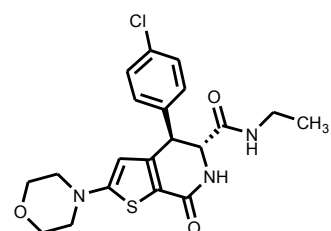
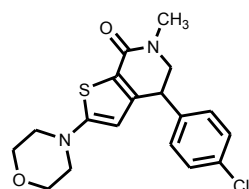
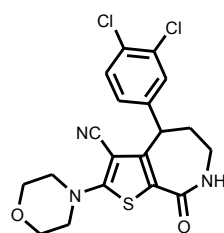
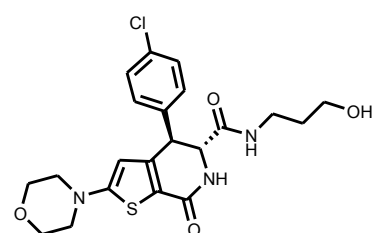
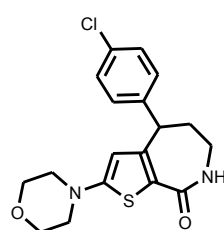
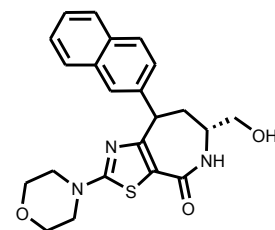
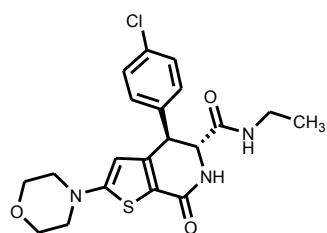
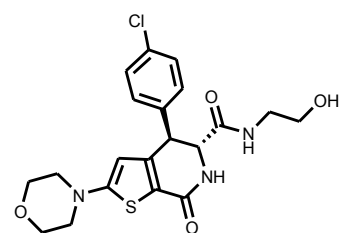
191

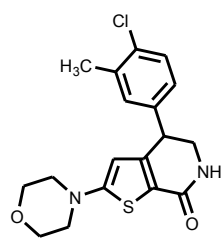
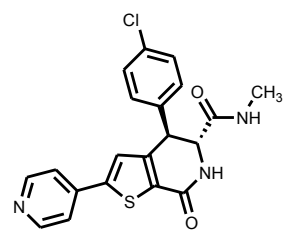
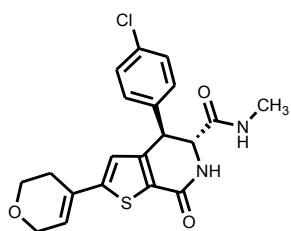
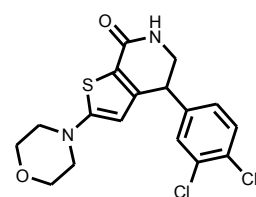
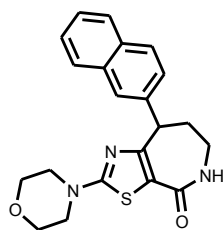
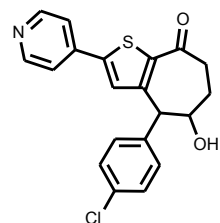
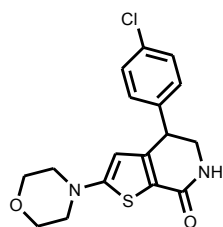
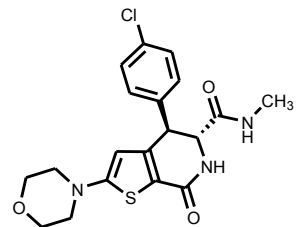
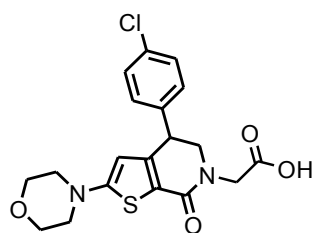
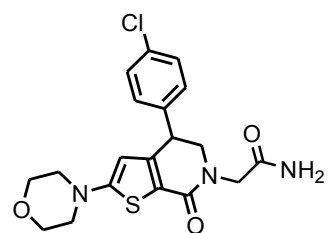


192



193

**194****195****196****197****198****199****200****201****202****203****204**

**205****206****207****208****209****210****211****212****213****214**

[00203] Definiciones

AcOH ácido acético

ACN acetonitrilo

ATP adenosina trifosfato

br amplio

BCA ácido bicinchonínico

BSA albúmina de suero bovino

BOC ter-butoxicarbonilo

BuLi butil-litio

m-CPBA ácido m-cloroperbenzoico

d doblete

dd doblete de dobletes

DCE dicloroetano

DCM diclorometano

DDQ 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DIPEA diisopropiletilamina

DMAPI *N,N*-dimetilaminopiridina

DME 1,2-Dimetoxietano

DMEM medio Eagle modificado con Dulbecco

DMF *N,N*-dimetilformamida

DMFDMA *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal

DMSO dimetilsulfóxido

DPPA difenilfosforilazida

DTT ditiotreitol

dppf difenilfosfinoferroceno

EDCI clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

EDTA ácido etilendiaminetetraacético

EtOAc acetato de etilo

EtOH etanol

FA ácido fórmico

FBS suero fetal bovino

J constante de acoplamiento

h horas

Hz: hertz

HATU hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-o-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio

HBTU hexafluorofosfato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HEPES ácido N-(2-Hidroxietil)piperazin-N'-(2-etansulfónico)

HOBT hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

HRMS espectro de masa de alta resolución

LAH hidruro de litio y aluminio

LCMS espectro de masa-cromatografía líquida

LDA diisopropilamida de litio

LiHMDS bis(trimetilsilil)amida de litio

m multiplete

m/z masa a carga

Me metilo

MeOH metanol

min minutos

MS espectro de masa

MTT metiltiazoletetrazolio

MWI irradiación por microondas

NBS N-bromosuccinimida

PBS solución fisiológica tamponada con fosfato

PKA proteína quinasa dependiente de cAMP

PPA ácido polifosfórico

ta temperatura ambiente

s singulete

t triplete

TEA trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético

TFFA anhídrido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

TMB 3,3',5,5'-Tetrametilbenzidina

TMEDA Tetrametiletilendiamina

q cuarteto

WST (sal de sodio de disulfonato de
4-[3-(4-yodofenil)-2-(4-nitrofenil)-
2H-5-tetrazolio]-1,3-benceno)

[00204] Se usan los siguientes métodos analíticos:

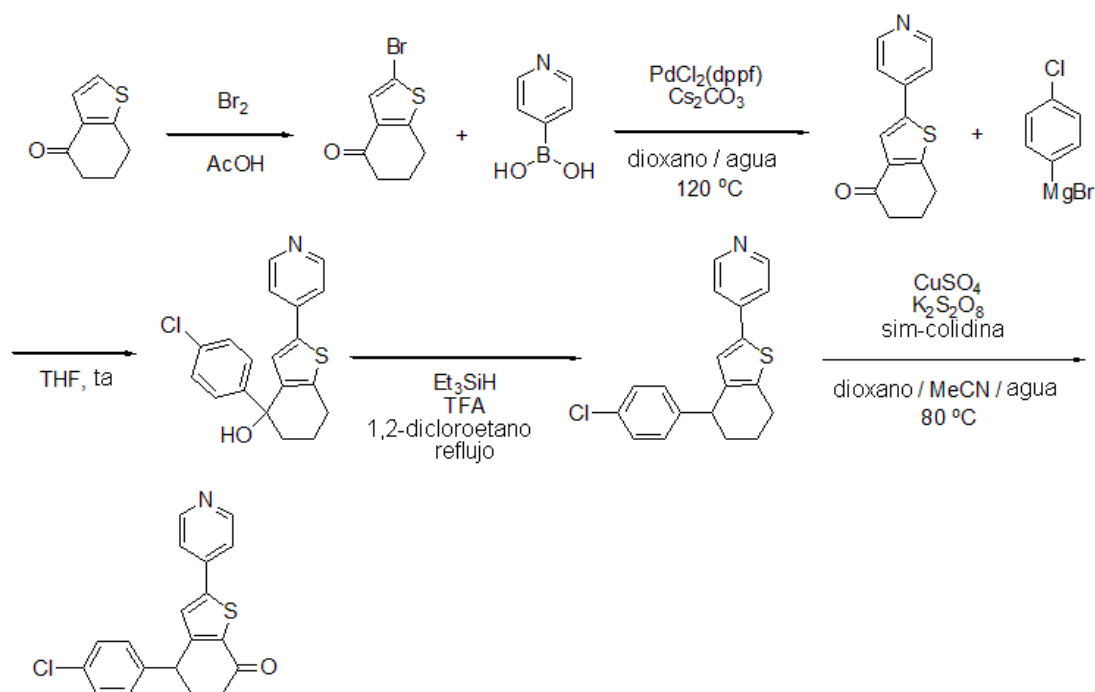
[00205] Los espectros de LCMS se corrieron en una columna Phenomenex Luna 5 μ m C18 50 x 4,6 mm en un Hewlett-Packard HP1100 usando los siguientes gradientes:

- Método de ácido fórmico (FA): Acetonitrilo con 0 a 100 % de ácido fórmico al 0,1 % en agua (2,5 ml/min durante una corrida de 3 minutos).
- Método de acetato de amonio (AA): Acetonitrilo con 0 a 100 % de 10 mM de acetato de amonio en agua (2,5 ml/min durante una corrida de 3 minutos).

[00206] Se separaron los isómeros quirales usando HPLC quiral en una columna a Chiralpak IC 250x25 mm de 5 micrones usando hexano/etanol/dietilamina o hexano/alcohol ispropílico/etanol/dietilamina como fase móvil. Las configuraciones absolutas de los isómeros separados eran desconocidas, las estructuras se asignaron arbitrariamente.

[00207] El espectro RMN se muestra por RMN protónica, con tetrametilsilano como el estándar interno y usando espectrómetro 300MHz Bruker Avance equipado con una sonda de 5mm QNP y espectrómetro 400MHz Bruker Avance II equipado con una sonda de 5mm QNP para la medición; los valores de δ se expresan en ppm.

[00208] **Ejemplo 1: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (compuesto 13)**



[00209] Etapa 1: 2-bromo-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4 (5H)-ona

[00210] En un recipiente de base redonda de 500 mL se colocó 6,7-dihidro-4-benzo[b]tiofenona (8,3 g, 54 mmol) y luego se disolvió en ácido acético (30 mL). A la mezcla, se añadió agua (30 mL) y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió gota a gota una solución recién preparada de bromo (9,4 g, 59 mmol) en ácido acético (50 mL) durante 10 min. Después de añadir el Br_2 , la mezcla se agitó durante 1,5 h a la misma temperatura. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con éter (150 mL), que se lavó con NaOH 1 H ac. (100 mL). La fase acuosa se extrajo con éter (100 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y luego se decoloró con carbón activado. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo se suspendió en 50 mL de MeOH y luego se agitó durante 15 min para lavar. El precipitado se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (5,65 g; 45%) en forma de un sólido cristalino amarillento. A partir del líquido madre, se obtuvo el segundo lote del compuesto del título (6,66 g; 53%). LCMS: (FA) ES+ 231, 233. ¹H RMN (300 MHz, d₁-cloroformo) δ 7,35 (s, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,52–2,56 (m, 2H), 2,17–2,25 (m, 2H).

[00211] Etapa 2: 2-piridin-4-il-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona

[00212] En un recipiente de base redonda de 250 mL se colocaron 2-bromo-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona (3,69 g, 16,0 mmol), ácido piridin-4-borónico (3,0 g, 24,5 mmol) y luego se suspendió en 1,4-dioxano (50 mL). A la mezcla, se añadieron carbonato de cesio (18,7 g, 57,3 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (910 mg, 1,1 mmol) y agua (50 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h con agitación vigorosa. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (100 mL), que se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). Los materiales insolubles se eliminaron por filtración a través de un taco de Celite. La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (120 g) eluida con 50% a 100% de EtOAc/hexano. La concentración de las fracciones apropiadas dio un sólido cristalino incoloro que se suspendió en éter (50 mL) y luego se agitó durante

15 min y luego se ultrasonizó. Los restantes materiales cristalinos se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (2,6 g; 71%). Del líquido madre, se obtuvo el segundo lote del compuesto del título (760 mg; 21%). LCMS: (FA) ES+ 230. ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,57 (dd, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (dd, 2H), 3,08 (2H, t), 2,50–2,54 (m, 2H), 2,10–2,19 (m, 2H).

[00213] Etapa 3: 4-[4-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridina

[00214] En un recipiente de base redonda de 250 mL se colocó 2-piridin-4-il-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona (1400 mg, 6,1 mmol) y luego se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL). A la mezcla, se añadió 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (10 mL, 10 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadieron una solución acuosa al 5% de NH_4Cl (100 mL) y EtOAc (100 mL). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 15 min y luego la fase acuosa se descartó. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y luego se secó sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (40 g) eluida con a 20% a 80% de EtOAc/hexano para obtener 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol (2,9 g) en forma de una espuma incolora.

[00215] En un recipiente de base redonda de 250 mL se colocó 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol preparado con anterioridad y luego se disolvió en 1,2-dicloroetano (30 mL, 400 mmol). A la mezcla agitada se añadió trietilsilano (3,5 mL, 22 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a

temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió ácido trifluoroacético (10 mL, 100 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y luego el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL), que se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (150 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida.

[00216] El jarabe marrón resultante se disolvió en 10 mL de MeOH y luego se diluyó con éter (100 mL). A la solución se añadió HCl 2 N en éter (5 mL) lentamente con agitación vigorosa. Apareció un precipitado amarillento. La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y luego el éter (200 mL) se añadió. La suspensión resultante se agitó durante 30 min más. El precipitado resultante se recolectó por filtración y luego se lavó bien con éter para obtener clorhidrato de 4-[4-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridina (2,1 g, 95%) en forma de un sólido cristalino blanquecino amarillento.

[00217] En un recipiente de base redonda de 250 mL se colocó clorhidrato de 4-[4-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridina (2,1 g, 5,8 mmol) y luego se suspendió en 1 M de hidróxido de sodio en agua (50 mL, 50 mmol). A la mezcla, se añadió acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título

(1,85 g; 98%) en forma de un jarabe marrón, que se solidificó espontáneamente dejándolo en reposo a temperatura ambiente durante 3 h. ^1H RMN (300 MHz, d_1 -cloroformo) δ 8,51 (d, 2H), 7,26–7,35 (m, 4H), 7,09 (d, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,98 (t, 1H), 2,90 (t, 2H), 1,71–2,21 (m, 6H).

[00218] Etapa 4: 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (compuesto 13)

[00219] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 4-[4-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridina (821 mg, 2,52 mmol) y luego se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y 1,4-dioxano (10 mL). Luego se añadió γ -colidina (1,5 mL, 11 mmol). A la mezcla, se añadieron suspensión recién preparada de persulfato de potasio (2,96 g, 10,9 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (278 mg, 1,11 mmol) en agua (20 mL). La mezcla resultante se agitó 6 h a 80 °C. Después de agitar durante 1,5 h más a la misma temperatura, no se observó un incremento en la formación del producto. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHSO_3 acuoso al 10% recién preparado (50 mL), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (24 g) eluida con 30% a 100% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (568 mg; 66,3%) en forma de un sólido cristalino incoloro.

[00220] Etapa 5: Separación enantiomérica en compuestos 4 y 22.

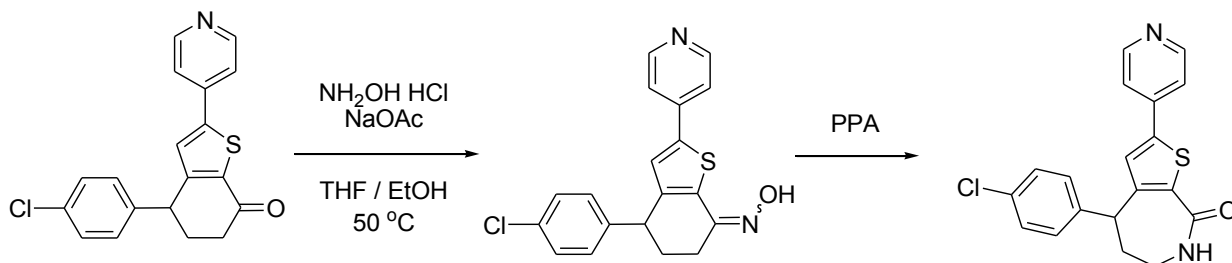
[00221] 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-

benzotiofen-7(4H)-ona racémica (compuesto 13) se separó en cada enantiómero en una columna Chiralpak IC 20x250 usando mezcla 85/15/0,1 de hexano - EtOH - TEA (velocidad de flujo: 20 mL/min). El enantiómero que se movía más rápido (27,9 min) se asignó arbitrariamente como (S), mientras que el enantiómero que se movía más lento (31,0 min) se asignó arbitrariamente como (R).

[00222] La configuración absoluta de los isómeros separados era desconocida, las estructuras se asignaron arbitrariamente.

[00223] LCMS: (FA) ES⁺, 340, 342. ¹H RMN (400MHz, d₁-cloroformo) δ: 8,63 (dd, 2H), 7,43 (dd, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,20 (dd, 1H), 2,64–2,80 (m, 2H), 2,45–2,52 (m, 1H), 2,24–2,34 (m, 1H).

[00224] **Ejemplo 2 : Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (compuesto 8)**



[00225] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (325 mg, 0,956 mmol) y luego se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y etanol (3 mL). A la solución se añadieron acetato de sodio (402 mg, 4,90 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (333,6 mg, 4,801 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en agua (50 mL), que se extrajo con CH₂Cl₂-THF (1:1; 50 mL x 2). La fase orgánica combinada

se secó sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo era una mezcla estereoisomérica (E/Z) de oxima de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (260 mg; 77%) y se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS: (FA) ES+ 355, 357

[00226] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó mezcla estereoisomérica de oxima de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona preparada con anterioridad y luego se añadió ácido polifosfórico (11 g, 46 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h a 130 °C. Durante este período, la mezcla se mezcló ocasionalmente a mano. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se añadió hielo picado (aproximadamente 20 ml) mientras la mezcla de reacción estaba caliente. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se obtuvo una suspensión marrón oscura, que se alcalinizó por adición de NaOH 5 N (30 mL, pH aproximadamente 12). La mezcla se extrajo con una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 y THF (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (230 mg; 68%) en forma de polvo blanquecino amarillento, que sólo era un isómero.

[00227] Separación enantiomérica en compuestos 21 y 25.

[00228] 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona racémica (compuesto 8) se separó en cada enantiómero en una columna Chiralpak AS 20x250 (10 micrones) usando mezcla 80/20/0,1 de hexano - EtOH - DEA (velocidad de flujo: 20 mL/min).

[00229] El enantiómero que se movía más rápido se repurificó en una columna Chiralpak AS 20x250 (10 micrones) usando mezcla 85/15/0,1 de hexano - EtOH - DEA (velocidad de flujo: 20 mL/min).

[00230] El enantiómero que se movía más rápido (16,1 min) se asignó arbitrariamente como (S), mientras que el enantiómero que se movía más lento (29,6 min) se asignó arbitrariamente como (R).

[00231] Las configuraciones absolutas de los isómeros separados eran desconocidas, las estructuras se asignaron arbitrariamente.

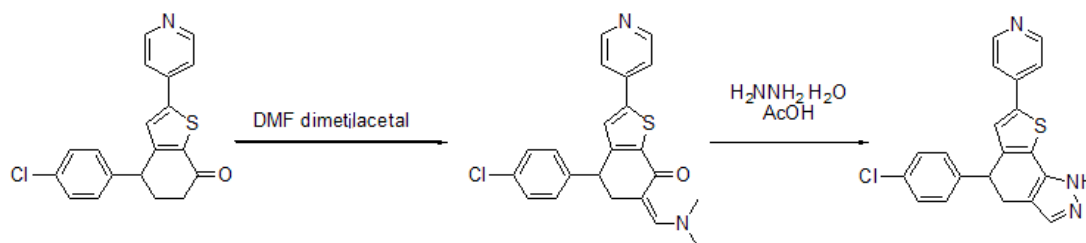
[00232] LCMS: (FA) ES+ 355, 357, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 8,54 (dd, 2H), 8,34 (br t, 1H), 7,58 (dd, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 4,53 (dd, 1H), 3,15-3,22 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,02-2,07 (m, 1H).

[00233] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 2:

30	[085] LCMS: (AA) ES+ 341, 343
31	[086] LCMS: (AA) ES+ 369, 371.

[087]

[00234] **Ejemplo 3: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-7-piridin-4-il-4,5-dihidro-1H-tieno[3,2-g]indazol (compuesto 12)**

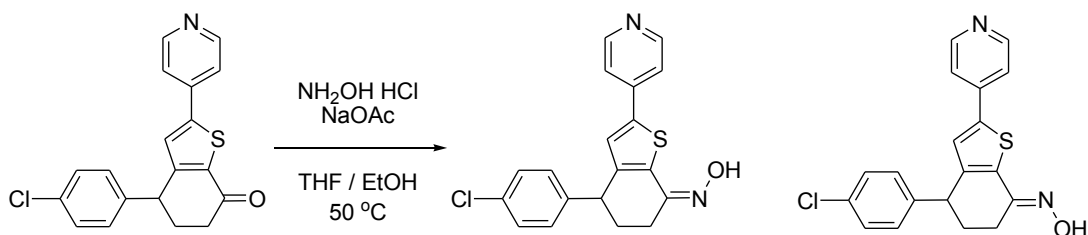


[00235] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (60 mg, 0,2 mmol) y luego se

suspendió en 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (3 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 6 h a 120 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético (5 mL, 90 mmol) y luego se añadió hidrato de hidrazina (100 uL, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (24 g) eluida con 50% a 100% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto objeto en forma de un sólido amarillo (72 mg), que incluyen algunas impurezas y se realizó otra purificación por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (30 mg, 50%) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: (FA) ES+ 364, 366; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 12,74 (br s, 1H), 8,50–8,52 (m, 2H), 7,58–7,59 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,40 (t, 1H), 3,13–3,19 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H).

[00236] Ejemplo 4: Síntesis de oxima de (7Z)-4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (compuesto 18) (isómero mayor) y oxima de (7E)-4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (compuesto 30) (isómero menor)



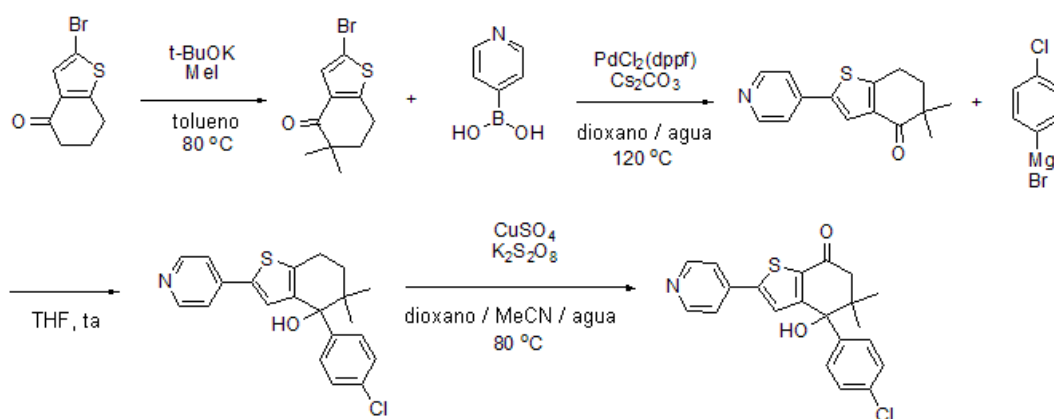
[00237] En un vial de 20 mL se colocó 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (82 mg, 0,24 mmol) y luego se disolvió en etanol (2 mL) y THF (1 mL). A la mezcla, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (51,5 mg, 0,741 mmol) y acetato de sodio (66 mg, 0,80 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (50 mL), que se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido cristalino blanquecino residual era una mezcla de aproximadamente 8:1 de estereoisómeros E/Z. Esas mezclas se purificaron por HPLC preparativa (FA). La estereoquímica de estos isómeros separados no se determinó.

[00238] El isómero mayor de elución más rápida; tentativamente asignada como 7Z (18): (24 mg; 28%), material cristalino blanquecino amarillento. LCMS: (FA) ES+ 355, 357; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 11,82 (br s, 1H), 8,51 (dd, 2H), 7,61 (dd, 2H), 7,37–7,40 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,17–7,20 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H), 2,53–2,65 (m, 2H), 2,19–2,26 (m, 1H), 1,92–2,00 (m, 1H).

[00239] El isómero mayor de elución más lenta; tentativamente asignada como 7E (30): (2,4 mg; 2,8%), material cristalino incoloro.

[00240] LCMS: (FA) ES+ 355, 357; ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 11,31 (br s, 1H), 8,50–8,55 (m, 2H), 7,56–7,61 (m, 2H), 7,38–7,44 (m, 2H), 7,18–7,30 (m, 3H), 4,20–4,24 (m, 1H), 2,62–2,70 (m, 1H), 2,11–2,21 (m, 2H), 1,84–2,00 (m, 1H).

[00241] Ejemplo 5: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (compuesto 5)



[00242] Etapa 1: 2-bromo-5,5-dimetil-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona

[00243] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 2-bromo-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona (1,21 g, 5,24 mmol) y luego se disolvió en tolueno (30 mL). A la mezcla, se añadió ter-butóxido de potasio (1,29 g, 11,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 80 °C. A la mezcla, se añadió yoduro de metilo (3 mL, 50 mmol) mientras se mantenía caliente y la mezcla se agitó durante 16 a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (50 mLx 2). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y luego los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice

preempaquetada (40 g) eluida con a 0% a 30% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (550 mg; 40%) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (FA) ES+ 259, 261; ¹H RMN (400 MHz, d-cloroformo) δ ppm 7,32 (s, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,19 (s, 6H).

[00244] Etapa 2: 5,5-dimetil-2-piridin-4-il-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona

[00245] En un recipiente de base redonda de 100 mL, se colocaron 2-bromo-5,5-dimetil-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona (550 mg, 2,1 mmol), ácido piridin-4-borónico (326 mg, 2,65 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), diclorometano (96 mg, 0,12 mmol) y luego se suspendió en 1,4-dioxano (30 mL, 400 mmol). A la mezcla, se añadieron carbonato de cesio (3,08 g, 9,45 mmol) y agua (20 mL). La mezcla se agitó durante 16 h a 120 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (100 mL), que se lavó con agua (50 mL x 2). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (40 g) eluida con 30% a 100% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (420 mg, 77%) en forma de un sólido cristalino incoloro. LCMS: (FA) ES+ 258; ¹H RMN (400 MHz, d-cloroformo) δ ppm 8,60 (dd, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (dd, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,10 (t, 2H), 1,24 (s, 6H).

[00246] Etapa 3: 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol

[00247] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 5,5-dimetil-2-piridin-4-il-6,7-dihidro-1-

benzotiofen-4(5H)-ona (380 mg, 1,5 mmol) y luego se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL). A la mezcla, se añadió 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (3,5 mL, 3,5 mmol) y luego se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (2,5 mL, 2,5 mmol) y luego se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 h a 70 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (5 mL, 5 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL), que se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (24 g) eluida con 30% a 100% de EtOAc / hexano para obtener el compuesto del título (530 mg; 97%) en forma de una espuma incolora. LCMS: (FA) ES+ 370, 372; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 8,48 (dd, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,23–7,25 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 2,87–2,91 (m, 2H), 1,84–1,90 (m, 1H), 1,57–1,63 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

[00248] Etapa 4: 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (compuesto 5)

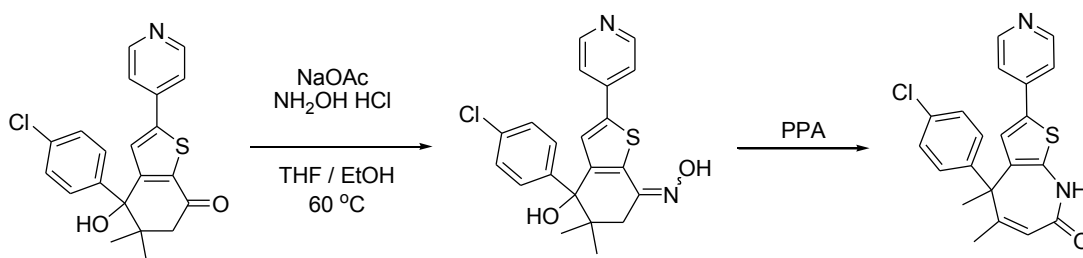
[00249] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol (238 mg, 0,643 mmol) y luego se disolvió en 1,4-dioxano (7 mL) y acetonitrilo (7 mL). A la mezcla, se añadieron suspensión

recién preparada de persulfato de potasio (715 mg, 2,64 mmol) en agua (7 mL) y una solución recién preparada de sulfato de cobre (II) pentahidratado (675 mg, 2,70 mmol) en agua (5 mL). La mezcla se agitó durante 2 días at 90 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase acuosa se alcalinizó por adición de solución acuosa saturada de NaHCO_3 (aproximadamente 20 mL) para ajustar pH aprox. 10 y luego, a la suspensión blanca azulada resultante, se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (aproximadamente 10 mL). La solución acuosa clara azul profundo resultante se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido cristalino amarillo residual se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00250] En un recipiente de base redonda de 100 mL, se colocó el sólido preparado con anterioridad y luego se disolvió en cloruro de metileno (15 mL, 230 mmol). A la mezcla, se añadió peryodinano de Dess-Martin (294,4 mg, 0,6941 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se suspendió. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL), que se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL) y luego se lavó con solución acuosa al 10% recién preparada de NaHSO_3 (50 mL). Cada una de las fases acuosas se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con CH_2Cl_2 para

obtener un sólido cristalino, que se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (110 mg; 44%) en forma de un sólido cristalino blanquecino amarillento. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (24 g) eluida con 30% a 100% de EtOAc / hexano. Las fracciones apropiadas se concentraron y luego el residuo se recrystalizó en CH₂Cl₂ para obtener un segundo lote del compuesto del título (35 mg; 14%) en forma de un sólido cristalino incoloro. LCMS: (FA) ES+ 384, 386; ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 8,61 (dd, 2H), 7,69 (dd, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,33-7,42 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 2,43 (br s, 1H), 2,39 (br s, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

[00251] Ejemplo 6: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-2-piridin-4-il-4,8-dihidro-7H-tieno[2,3-b]azepin-7-ona (compuesto 17)

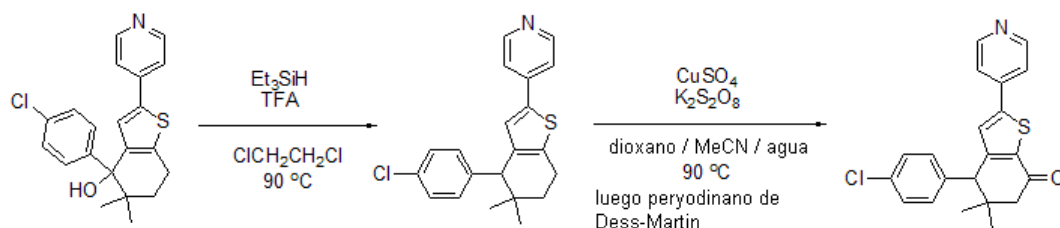


[00252] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (170 mg, 0,44 mmol) y luego se suspendió en tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL). La suspensión se agitó durante 30 min a 60 °C. A la solución resultante se añadieron acetato de sodio (188 mg, 2,29 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (157 mg, 2,26 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), que se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se

eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener mezcla estereoisomérica de 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona oxima (175 mg; 99%) en forma de una espuma incolora. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin ulteriores purificaciones.

[00253] En un recipiente de base redonda de 100 mL, se colocó mezcla estereoisomérica de oxima de 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona preparada con anterioridad y luego se añadió PPA (10,5 g, 43,8 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 130 °C. Durante este período, la mezcla se agitó ocasionalmente a mano. A la mezcla, se añadió hielo picado (aproximadamente 30 g) mientras se mantenía caliente y luego la mezcla se neutralizó con NaOH 5 N frío (aproximadamente 20 mL) para ajustar pH a aprox. 7,0. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (24 g) eluida con 10% a 80% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (117 mg; 69%) en forma de un sólido amorfo amarillento. LCMS: (FA) ES+ 381, 383; ¹H RMN (400 MHz, d-cloroformo) δ ppm 8,58 (dd, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,69 (s, 3H).

[00254] Ejemplo 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (compuesto 10)



[00255] Etapa 1: 4-[4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridina

[00256] 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol (240 mg, 0,65 mmol) se colocó en un recipiente de base redonda de 100 mL y se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 mL). A la solución se añadieron ácido trifluoroacético (1 mL, 10 mmol) y trietilsilano (1 mL, 6 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante 16 h a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (24 g), eluyendo con 30% a 100% de EtOAc en hexano para obtener el producto en forma de un jarabe incoloro. LCMS: (FA) ES+ 354, 356; ¹H RMN (400 MHz, d-cloroformo) δ ppm 8,49 (dd, 2H), 7,31 (dd, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,83–3,00 (m, 2H), 1,77–1,82 (m, 1H), 1,63–1,70 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

[00257] Etapa 2: 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

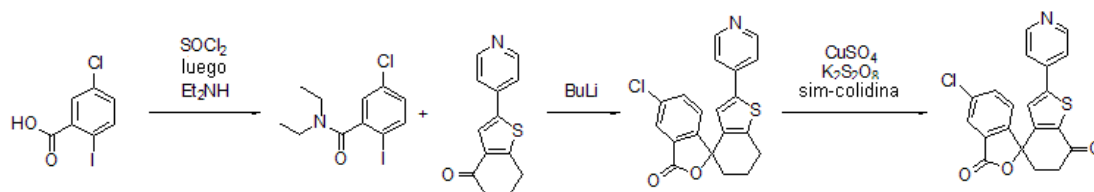
(compuesto 10)

[00258] 4-[4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridina (215 mg, 0,608 mmol), preparada con anterioridad, se colocó en un recipiente de base redonda de 100 mL y se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL) y acetonitrilo (5 mL). A la mezcla, se añadió a una solución recién preparada de sulfato de cobre (II) pentahidratado (672 mg, 2,69 mmol) y persulfato de potasio (669 mg, 2,47 mmol) en agua (10 mL). La suspensión gris azulado resultante se agitó durante 16 h a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (50 mL). La solución resultante se lavó con agua (50 mL). La fase acuosa se separó y se alcalinizó por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (aproximadamente 50 mL, para ajustar a pH de aproximadamente 12, luego se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (aproximadamente 50 mL para disolver sales de Cu). La solución acuosa de color azul profundo resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10% recién preparada de NaHSO₃ (100 mL), luego una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y luego se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo, una mezcla de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-7-ol (240 mg) y el compuesto del título (340 mg), se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00259] La mezcla de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-7-ol y el compuesto del título se disolvió en diclorometano (50 mL, 800 mmol) y luego el peryodinano de Dess-Martin (515 mg,

1,22 mmol) se añadió. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL) y luego se lavó con una solución acuosa al 10% de NaHSO₃ (50 mL). La fase acuosa se separó, se alcalinizó por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (aproximadamente 100 mL) y luego se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), luego se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (24 g), eluyendo con 30% a 100% de EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título en forma de una espuma incolora (170 mg; 76%). LCMS: (FA) ES+ 368, 370; ¹H RMN (400 MHz, d-cloroformo) δ ppm 8,62 (dd, 2H), 7,42 (dd, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,63 (d, 1H), 2,53 (d, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

[00260] Ejemplo 8: Síntesis de 5-cloro-2'-piridin-4-il-5',6'-dihidro-3H,7'H-espiro[2-benzofuran-1,4'-[1]benzotiofen]-3,7'-diona (compuesto 14)



[00261] Etapa 1: 4-[5-cloro-N,N-dietil-2-yodobenzamida

[00262] En un recipiente de base redonda de 50 mL, se colocó ácido 5-cloro-2-yodo-benzoico (2,69 g, 9,52 mmol). Tolueno (30 mL) se añadió para dar una suspensión. A la mezcla, se añadió cloruro de tionilo (5 mL, 70 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h con agitación vigorosa. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura

ambiente y luego se concentró a presión reducida. El aceite amarillo residual se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00263] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó el cloruro de 5-cloro-2-yodobenzoílo preparado con anterioridad. Piridinea (50 mL, 600 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL, 100 mmol) se añadieron luego. A la mezcla de reacción se añadió dietilamina (3 mL, 30 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h más a 50 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y luego se lavó con HCl 1 N (50 mL x 2), NaOH 1 N (50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,96 g, 61%) en forma de un jarabe amarillo claro. LCMS: (FA) ES+ 338, 340; ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 7,86 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 3,61–3,68 (m, 1H), 2,91–3,29 (m, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,01 (t, 3H).

[00264] Etapa 2: 5-cloro-2'-piridin-4-il-6',7'-dihidro-3H,5'H-espiro[2-benzofuran-1,4'-[1]benzotiofen]-3-ona

[00265] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 5-cloro-N,N-dietil-2-yodobenzamida (840 mg, 2,5 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó durante 5 min a -78 °C, luego se añadió *n*-butil-litio en hexano (1,6M, 1,8 mL, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min más a la misma temperatura. A la mezcla, se añadió una solución de 2-piridin-4-il-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona (445 mg, 1,94 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL). La mezcla se agitó durante 16 h más durante lo cual la temperatura de reacción se dejó

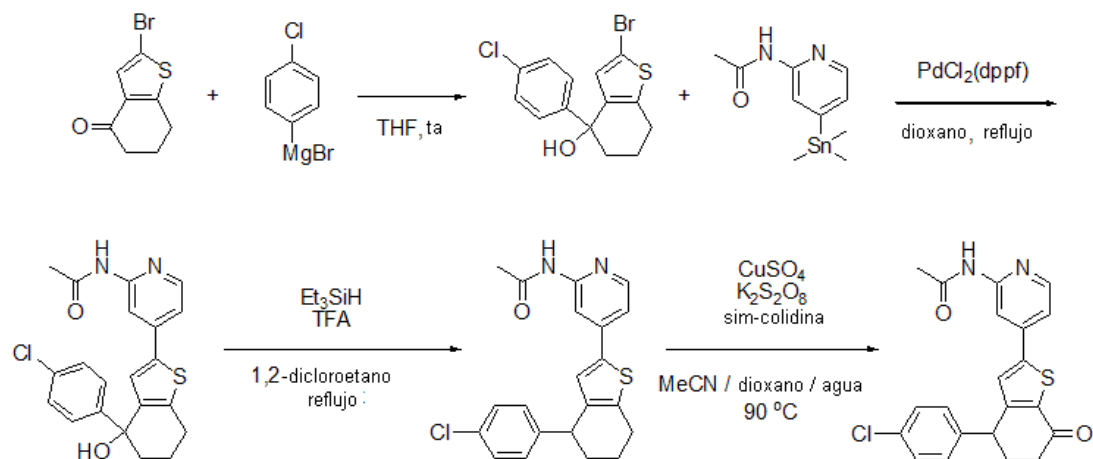
subir lentamente de -78°C hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (50 mL). La solución resultante se lavó con agua (50 mL). La fase acuosa se separó y se neutralizó por adición de HCl 1 N (aproximadamente 1,21 mL, pH aproximadamente de 7,0) y luego se extrajo con EtOAc (50 mL). Finalmente, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), luego se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (40 g), eluyendo con 30% a 100% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (550 mg; 77%) en forma de una espuma blanquecina, que incluía una pequeña cantidad de 2-piridin-4-il-1-benzotiofen-4-ol en forma de una impureza. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS: (FA) ES+ 368, 370; ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 8,46 (dd, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,49 (dd, 2H), 7,11 (s, 1H), 3,03–3,09 (m, 1H), 2,89–2,97 (m, 1H), 2,29–2,37 (m, 1H), 2,00–2,16 (m, 3H).

[00266] Etapa 3: 4 5-cloro-2'-piridin-4-il-5',6'-dihidro-3H,7'H-espiro[2-benzofuran-1,4'-[1]benzotiofen]-3,7'-diona (compuesto 14)

[00267] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 5-cloro-2'-piridin-4-il-6',7'-dihidro-3H,5'H-espiro[2-benzofuran-1,4'-[1]benzotiofen]-3-ona (0,714 g, 1,94 mmol) (incluyendo el subproducto) junto con 1,4-dioxano (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). A la mezcla, se añadió una suspensión de persulfato de potasio (1,85 g, 6,84 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (180

mg, 0,72 mmol) en agua (20 mL) seguido de γ -colidina (0,897 mL, 6,79 mmol). La mezcla se agitó durante 3,5 h a 80 °C. Nuevamente, a la mezcla se añadió una suspensión de persulfato de potasio (1,96 g, 7,25 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (20 mg, 0,08 mmol) en agua (20 mL, 1000 mmol) seguido de γ -colidina (0,9 mL, 7 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL, 100 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h más a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (50 mL). Los materiales insolubles se eliminaron por filtración a través de un taco de celite y la fase acuosa se separó del filtrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (FA) para obtener el compuesto del título (22,5 mg; 3%) en forma de un sólido cristalino blanquecino. LCMS: (FA) ES+ 382, 384; ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 8,59 (dd, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,46 (s, 1H), 2,47–3,05 (m, 4H).

[00268] Ejemplo 9: Síntesis de N-{4-[4-(4-clorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridin-2-il}acetamida (compuesto 7)



[00269] Etapa 1: 2-bromo-4-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol

[00270] En un recipiente de base redonda de 250 mL se colocó 2-bromo-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona (1,9 g, 8,2 mmol) y tetrahidrofurano (30 mL). A la solución se añadió bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (1 M, 8,2 mL, 8,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadieron NH_4Cl acuoso al 10% (50 mL) y EtOAc (50 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y luego la fase acuosa se descartó. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (40 g) eluida con 0% a 50% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (2,4 g; 85%) en forma de un jarabe incoloro. ^1H RMN (300 MHz, *d*-cloroformo) δ ppm 7,26–7,29 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 2,68–2,86 (m, 2H), 1,81–2,17 (m, 5H).

[00271] Etapa 2: 2 N-{4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridin-2-il}acetamida

[00272] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocaron 2-bromo-4-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol (640 mg, 1,9 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL). A la mezcla, se añadieron N-[4-(trimetilstannil)piridin-2-il]acetamida (925 mg, 3,09 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (198 mg, 0,242 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h con agitación vigorosa. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (100 mL). La solución resultante se

lavó con H₂O (50 mL x 2). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (40 g), eluyendo con 30% a 100% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto crudo del título (ca 500 mg). Aproximadamente 100 mg de este material se purificó por HPLC (AA) para obtener el compuesto del título puro (74 mg; 10%). LCMS: (AA) ES+ 399, 401; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 10,51 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 2,83–2,90 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,85–2,01 (m, 3H), 1,65–1,70 (m, 1H).

[00273] Etapa 3: N-{4-[4-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridin-2-il}acetamida

[00274] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó N-{4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridin-2-il}acetamida cruda (410 mg, 1,0 mmol) preparada con anterioridad y 1,2-dicloroetano (10 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min para obtener una solución amarilla. A la mezcla a reflujo se añadieron trietilsilano (1 mL, 6 mmol) y ácido trifluoroacético (2 mL, 20 mmol) y el reflujo continuó durante 3 h más. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL), luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro.

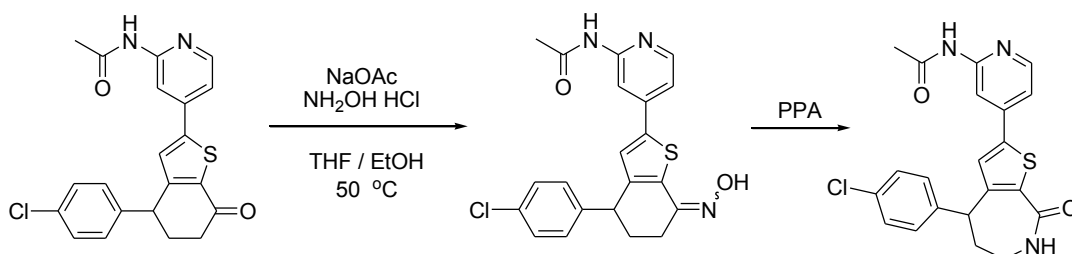
[00275] Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (24 g), eluyendo con 20% a 100% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (230 mg, 58%) en forma de una espuma incolora. LCMS: (FA) ES+ 383, 385; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 10,49 (br s, 1H), 8,18–8,20 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,15–7,19 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,08 (t, 1H), 2,81–2,91 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,67–1,88 (m, 4H).

[00276] Etapa 4: N-{4-[4-(4-clorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridin-2-il}acetamida (compuesto 7)

[00277] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó N-{4-[4-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridin-2-il}acetamida (229,6 mg, 0,5996 mmol), 1,4-dioxano (15 mL) y acetonitrilo (15 mL). A la mezcla, se añadieron una solución de persulfato de potasio (665,0 mg, 2,460 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (68,9 mg, 0,276 mmol) en agua (30 mL) y γ-colidina (320 uL, 2,4 mmol). La suspensión blanca azulada resultante se agitó durante 16 h a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para eliminar 1,4-dioxano y acetonitrilo. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHSO₃ acuoso al 10% (30 mL), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice preempaquetada (24 g), eluyendo con 20% a 100%

EtOA/hexano para obtener el compuesto del título (95 mg; 40%) en forma de una espuma incolora, que se cristalizó en EtOAc y éter para obtener un sólido cristalino incoloro. LCMS: (FA) ES+ 397, 399; ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 10,64 (br s, 1H), 8,30–8,34 (m, 2H), 7,40–7,45 (m, 3H), 7,29 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,39 (dd, 1H), 2,59–2,75 (m, 1H), 2,20–2,52 (m, 3H), 2,09 (s, 3H).

[00278] Ejemplo 10: Síntesis de N-{4-[4-(4-clorofenil)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]azepin-2-il]piridin-2-il}acetamida (compuesto 1)



[00279] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó N-{4-[4-(4-clorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridin-2-il}acetamida (42 mg, 0,10 mmol) junto con etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (3 mL). A la solución se añadieron acetato de sodio (143,1 mg, 1,744 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (111,8 mg, 1,609 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 mL) luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (50 mL).

[00280] Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener una mezcla isomérica de N-{4-[4-(4-(4-clorofenil)-7-(hidroxiimino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridin-2-il}acetamida (48 mg; 110%) en

forma de un sólido cristalino blanquecino. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

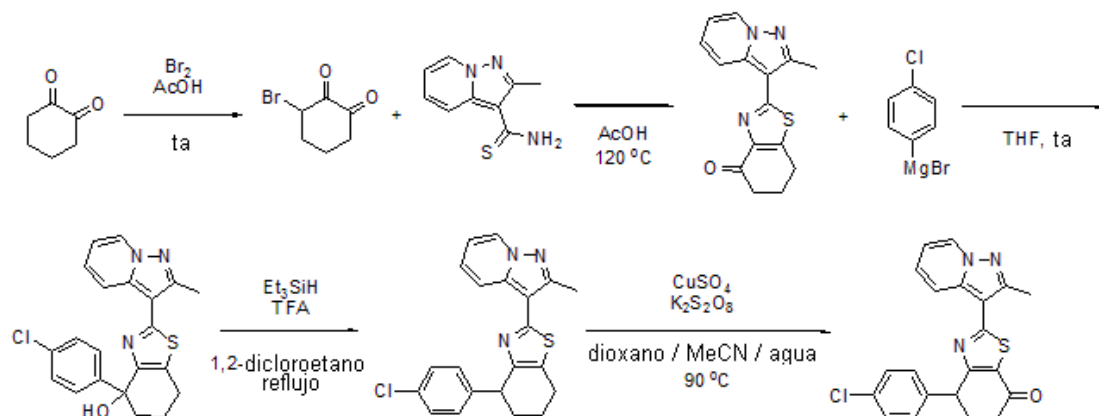
[00281] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó la N-{4-[(4-(4-clorofenil)-7-(hidroxiimino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridin-2-il}acetamida preparada con anterioridad. A esto se añadió PPA (8,5 g, 35 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 130 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta aproximadamente 50 °C y luego se añadió NaOH 1 H ac. (120 mL) (pH era de aprox. 10). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego la mezcla acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y luego los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida.

[00282] El sólido resultante se colocó en un recipiente de base redonda de 100 mL, luego se añadieron anhídrido acético (5 mL, 50 mmol) y ácido sulfúrico (100 uL, 2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida.

[00283] El residuo se disolvió en THF (10 mL) luego se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo (20 mg) se purificó por HPLC (AA) para obtener el compuesto del título (4,7 mg, 11%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: (FA) ES+ 412, 414; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 10,59 (br s,

1H), 8,34 (t, 1H), 8,26–8,27 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,16–7,31 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 4,54 (dd, 1H), 3,15–3,22 (m, 2H), 2,24–2,33 (m, 1H), 2,01–2,09 (m, 4H).

[00284] Ejemplo 11: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona (compuesto 20)



[00285] Etapa 1: 2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-6,7-dihidro-1,3-benzotiazol-4(5H)-ona

[00286] En un recipiente de base redonda de 250 mL se colocaron 1,2-ciclohexanodiona (1,32 g, 11,8 mmol) y ácido acético (30 mL). A la solución se añadió gota a gota una solución de bromo (1,67 g, 10,4 mmol) en ácido acético (20 mL). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió 2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carbotioamida (1,92 g, 10,0 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 120 °C. Después de 30 min, la suspensión se volvió una solución marrón clara. Después de 1 hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante lo cual precipitó un sólido blanquecino. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 30 min a temperatura ambiente. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10%

de NaHSO₃ (50 mL), luego una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en EtOAc y éter para obtener el compuesto del título (1,0 g; 35%) en forma de un sólido cristalino blanquecino amarillento. A partir del licor madre, se obtuvo un segundo lote del compuesto del título (1,5 g; 53%). LCMS: (FA) ES+ 284; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 8,75 (dt, 1H), 8,29 (dt, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,07 (td, 1H), 3,16 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,60 (dd, 2H), 2,14–2,21 (m, 2H).

[00287] Etapa 2: 4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol

[00288] En un recipiente de base redonda de 250 mL se colocó 2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-6,7-dihidro-1,3-benzotiazol-4(5H)-ona (505,1 mg, 1,783 mmol) y tetrahidrofurano (50 mL). A la mezcla, se añadió una solución de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (1 M, 3,0 mL, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadieron una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) y agua (50 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-ol crudo en forma de un sólido cristalino blanquecino amarillento que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00289] En un recipiente de base redonda de 500 mL se

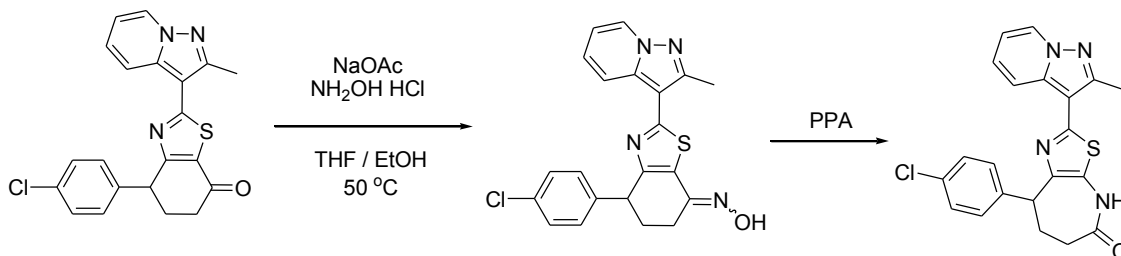
colocó 4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-ol preparado con anterioridad. El material se suspendió en 1,2-dicloroetano (50 mL) y la suspensión se agitó durante 60 min a 90 °C. A la solución caliente se añadieron trietilsilano (2 mL, 10 mmol) y ácido trifluoroacético (3 mL, 40 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días a la misma temperatura. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (40 g), eluyendo con 30% a 100% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (622 mg; 91,8%) en forma de un sólido cristalino amarillo. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 8,66 (dt, 1H), 7,95 (dt, 1H), 7,33–7,37 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 6,96 (td, 1H), 4,27 (t, 1H), 2,84–2,93 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,15–2,21 (m, 1H), 1,77–1,88 (m, 3H).

[00290] Etapa 3: 4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona (compuesto 20)

[00291] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol (250 mg, 0,66 mmol) junto con 1,4-dioxano (15 mL) y acetonitrilo (15 mL). A la mezcla, se añadieron una solución de sulfato de cobre (II) pentahidratado (670 mg, 2,7 mmol) en agua (10 mL) y una solución de persulfato de potasio (770 mg, 2,8

mmol) en agua (10 mL). La mezcla se agitó durante 6 h a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego los materiales insolubles se eliminaron por filtración a través de un taco de celite. El taco de celite se lavó con agua y EtOAc. La fase acuosa se separó del filtrado y luego se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10% de NaHSO₃ (50 mL), luego una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), luego una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) y luego se secó sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice preempaquetada (12 g), eluyendo con 0% a 50% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (100 mg; 40%) en forma de un sólido cristalino amarillo. LCMS: (FA) ES+ 394, 396; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 8,42 (dt, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,32–7,35 (m, 3H), 7,17 (d, 2H), 6,90 (td, 1H), 4,45 (dd, 1H), 2,57–2,75 (m, 5H), 2,29–2,37 (m, 1H), 2,00–2,15 (m, 1H).

[00292] Ejemplo 12: Síntesis de 8-(4-clorofenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,6,7,8-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepin-5-ona (compuesto 11)



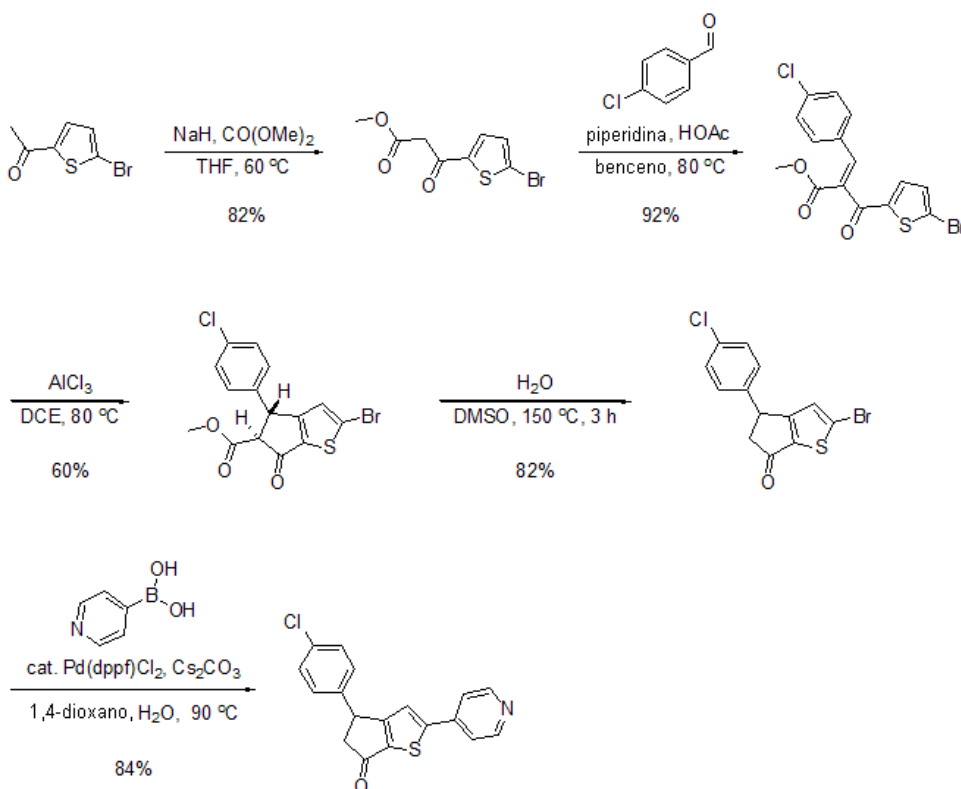
[00293] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona (150 mg, 0,38

mmol) seguido de tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL). A la mezcla, se añadieron acetato de sodio (132,7 mg, 1,618 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (120,1 mg, 1,728 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener una mezcla isomérica de 4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona oxima (150 mg; 96%) en forma de un sólido amarillo. El producto crudo era esencialmente puro y se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00294] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó la oxima cruda de 4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7(4H)-ona preparada con anterioridad y luego se añadió PPA (10 g, 40 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 130 °C. Durante este período, la mezcla se mezcló ocasionalmente de forma manual. Después de 2 horas, se añadió hielo picado (aproximadamente 30 mL) a la mezcla caliente que se agitó durante 10 min. El color de la mezcla cambió a amarillo de marrón. A la mezcla, se añadieron NaOH 1 H ac. (aproximadamente 200 mL) y hielo picado (ca 50 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró para

obtener una espuma amarilla, que se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título (123 mg; 79%) en forma de un sólido blanquecino amarillento. LCMS: (FA) ES+ 409, 411; ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm 11,60 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,37–7,43 (m, 3H), 7,19 (d, 2H), 7,00 (td, 1H), 4,50 (t, 1H), 2,53–2,66 (m, 5H), 2,30–2,37 (m, 1H), 2,03–2,11 (m, 1H).

[00295] Ejemplo 13: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-il)-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona (compuesto 23)



[00296] Etapa 1: Preparación de 3-(5-bromotiofen-2-il)-3-oxopropanoato de metilo.

[00297] A un recipiente de fondo redondo de 500 mL, se añadió una suspensión de hidruro de sodio (1,950 g, 48,76 mmol) en tetrahidrofurano (250,00 mL, 3082,3 mmol). Dimetilcarbonato (8,218 mL, 97,53 mmol) se añadió seguido de 2-bromo-5-acetiltiofeno (5,000 g, 24,382 mmol) que se añadió en porciones. La mezcla de reacción se calentó

hasta 60 °C y se dejó bajo agitación durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por la adición gota a gota de agua (100,0 mL). La mezcla se acidificó hasta pH 2 con HCl 6 N (8,00 mL) y se extrajo con éter dietílico (150,00 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se redujo a la mitad y se secó en seco en gel de sílice y luego se purificó usando ISCO (cartucho de 40 g, gradiente de hexanos a 25% de EtOAc durante 30 min) para obtener el compuesto del título (5,547 g, 82%) en forma de un aceite marrón. LC/MS (AA) ES⁺ 263, 265. ¹H RMN (dms_o-d₆, 400 MHz): δ 7,87 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

[00298] Etapa 2: Preparación de 2-(5-bromotiofen-2-carbonil)-3-(4-clorofenil)acrilato de (Z)-metilo

[00299] A un recipiente de fondo redondo de 500 mL, se añadió una solución de 3-(5-bromo-2-tienil)-3-oxopropanoato de metilo (4,402 g, 16,73 mmol), 4-clorobenzaldehído (2,822 g, 20,08 mmol) y piperidina (0,165 mL, 1,673 mmol) en benceno anhidro (200,0 mL, 2238 mmol). Ácido acético (0,665 mL, 11,712 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se equipó con una trampa de Dean-Stark y el baño se calentó hasta 92 °C y se dejó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se redujo a la mitad y se secó en seco en gel de sílice y luego se purificó usando un ISCO (cartucho de 40 g, gradiente de hexanos de 40% de EtOAc durante 30 min) para obtener el compuesto del título (6,26 g, 92%) en forma de un sólido amarillo. LC/MS (AA) ES⁻ 385, 387, 389 (dms_o-d₆, 400 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 5H), 7,00 (d, 1H), 3,71 (s, 3H).

[00300] Etapa 3: Preparación de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-carboxilato de *trans*-metilo

[00301] A un recipiente de fondo redondo de 500 mL, se añadió una solución de (2Z)-2-[(5-bromo-2-tienil)carbonil]-3-(4-clorofenil)acrilato de metilo (6,26 g, 16,2 mmol), en 1,2-dicloroetano (210,0 mL, 2665,4 mmol). El tricloruro de aluminio (2,164 g, 16,23 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se dejó bajo agitación durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y luego se purificó usando un ISCO (cartucho de 40 g, gradiente de hexanos al 30% de EtOAc durante 30 min) para obtener el compuesto del título (3,96 g, 60%) en forma de un aceite marrón. LC/MS (AA) ES⁻ 385, 387, 389. ¹H RMN (dms_o-d₆, 400 MHz): δ 7,43-7,29 (m, 5H), 4,91 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,71 (s, 3H).

[00302] Etapa 4: Preparación de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona

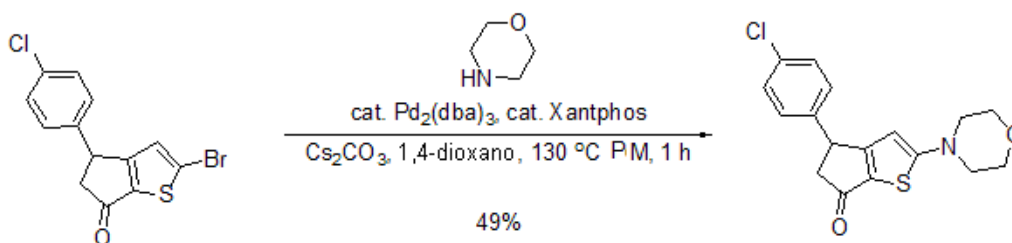
[00303] A un recipiente de fondo redondo de 500 mL, se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-carboxilato de metilo (3,96 g, 10,3 mmol) en dimetilsulfóxido (88,393 mL, 1245,6 mmol). El agua (4,420 mL, 245,3 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C y se dejó bajo agitación durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de

sílice y luego se purificó usando un ISCO (cartucho de 40 g, gradiente de hexanos al 100% de EtOAc durante 30 min) para obtener el compuesto del título (2,91 g, 82%) en forma de un aceite marrón. LC/MS (AA) ES⁻ 327, 329, 331. ¹H RMN (dmso-d₆, 400 MHz): δ 7,40-7,38 (m, 2H), 7,31 (s, 1H). 7,24-7,22 (m, 2H), 4,67 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H).

[00304] Etapa 5: Preparación de 4-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-il)-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona (compuesto 23).

[00305] A un vial de 40 mL se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-6-ona (0,150 g, 0,458 mmol) y ácido piridin-4-borónico (0,105 g, 0,855 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (8,000 mL, 102,5 mmol) y agua (0,800 mL, 44,4 mmol). El carbonato de cesio (0,448 g, 1,374 mmol) se añadió seguido de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,045 g, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se dejó bajo agitación durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10,0 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y luego se purificó usando ISCO (cartucho de 12 g, gradiente de hexanos al 100% de EtOAc durante 30 min) para obtener el compuesto del título (0,132 g, 84%) en forma de un sólido blanco. LC/MS (AA) ES⁺ 326, 328. ¹H RMN (dmso-d₆, 400 MHz): δ 8,65-8,63 (m, 2H), 7,79 (s, 1H). 7,77-7,76 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 4,72 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H).

[00306] Ejemplo 14: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-morfolino-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona (compuesto 28)



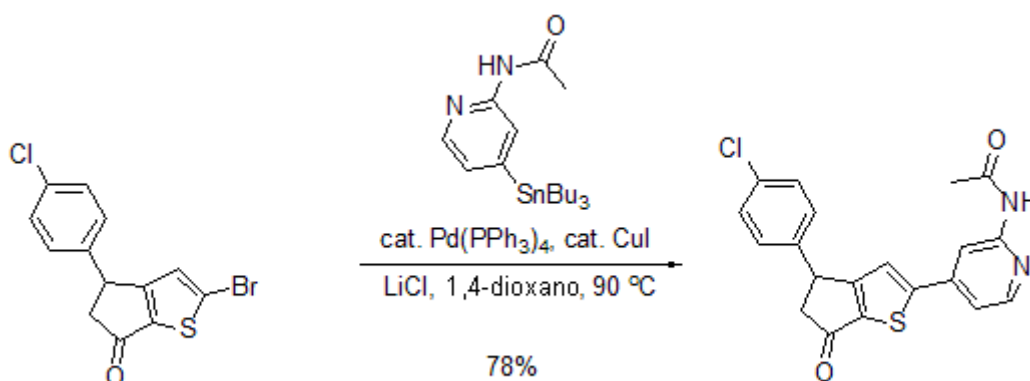
[00307] A un vial de microondas de 10-20 mL se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-6-ona (0,150 g, 0,458 mmol) y morfolina (0,120 mL, 1,374 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (8,00 mL, 102,5 mmol) y se desgasificó bajo nitrógeno durante 10 min. El carbonato de cesio (0,694 g, 2,130 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,080 g, 0,137 mmol) se añadió seguido de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,042 g, 0,046 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó por microondas hasta 140 °C y se dejó bajo agitación durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10,0 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y luego se purificó usando un ISCO (cartucho de 12 g, gradiente de hexanos al 100% de EtOAc durante 30 min) para obtener el compuesto del título (0,088 g, 49%) en forma de un aceite marrón. LC/MS (AA) ES⁺ 334, 336. ¹H RMN (dms_o-d₆, 400 MHz): δ 7,38 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,48 (dd, 1H), 3,69-3,68 (m, 4H), 3,27-3,19 (m, 6H).

[00308] Los compuestos en la siguiente tabla se

prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al de los Ejemplos 13 y 14.

117	LC/MS: (AA) ES+ 352, 354
119	LC/MS: (AA) ES+ 350
145	LC/MS: (AA) ES+ 334, 336
158	LC/MS: (AA) ES+ 364, 366
171	LC/MS: (AA) ES+ 368, 370, 372
183	LC/MS: (AA) ES+ 351
186	LC/MS: (FA) ES+ 334, 336

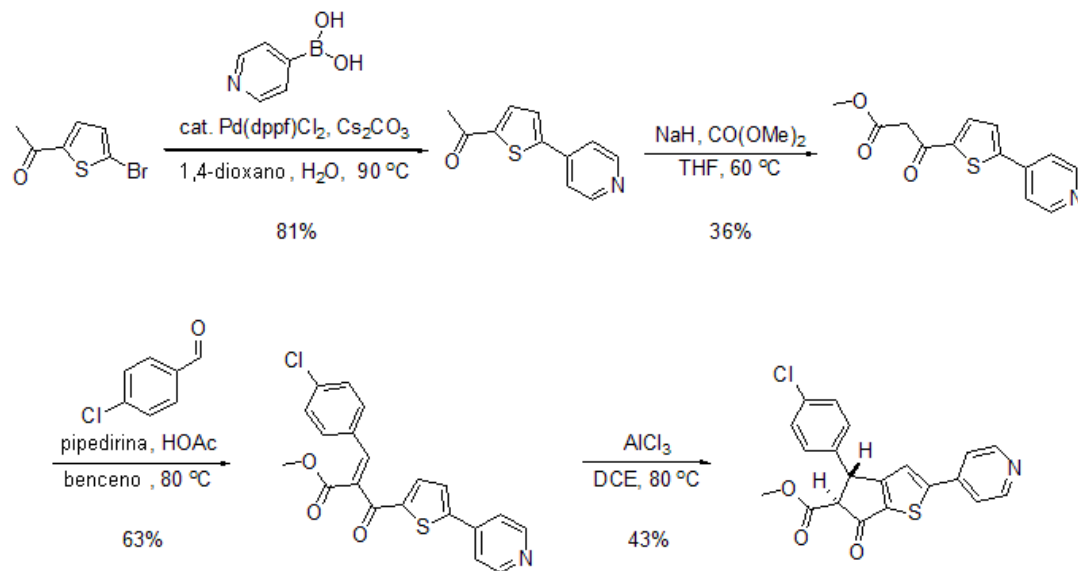
[00309] Ejemplo 15: Síntesis de N-(4-(4-(4-clorofenil)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il)piridin-2-il)acetamida (compuesto 16)



[00310] A un vial de 20 mL se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-6-ona (0,046 g, 0,141 mmol) y N-[4-(trimetilstannil)piridin-2-il]acetamida (0,063 g, 0,211 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 mL, 25,63 mmol) se desgasificó durante 10 minutos. El cloruro de litio (0,018 g, 0,42 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,008 g, 0,043 mmol) se añadió seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,008 g, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C y se dejó bajo agitación durante 18 h. La reacción se enfrió

hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2,00 mL) y se extrajo con EtOAc (2,00 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y luego se purificó usando un ISCO (cartucho de 12 g, gradiente de hexanos al 100% de EtOAc durante 30 min) para obtener el compuesto del título (0,044 g, 78%) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (AA) ES⁺ 383, 385. ¹H RMN (dmso-d₆, 400 MHz): δ 10,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 4,72 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,11 (s, 3H).

[00311] Ejemplo 16: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-carboxilato de *trans*-metilo (compuesto 29)



[00312] Etapa 1: Preparación de 1-(5-(piridin-4-il)tiofen-2-il)etanona.

[00313] A un recipiente de base redonda de 100 mL, se añadió una solución de 2-bromo-5-acetiltiofeno (0,500 g, 2,438 mmol) y ácido piridin-4-borónico (0,560 g, 4,555

mmol) en una solución de 1,4-dioxano (20,00 mL, 256,3 mmol) y agua (4,00 mL, 222 mmol). El carbonato de cesio (2,383 g, 7,314 mmol) se añadió seguido de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,2407 g, 0,293 mmol). La mezcla de reacción se equipó con un condensador de aire y se calentó hasta 90 °C y se dejó bajo agitación durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10,00 mL) y se extrajo con EtOAc (10,00 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y luego se purificó usando un ISCO (cartucho de 24 g, gradiente de hexanos al 100% de EtOAc durante 30 min) para obtener el compuesto del título (0,423 g, 81%) en forma de un sólido amarillo. LC/MS (AA) ES⁺ 204. ¹H RMN (dms^o-d₆, 400 MHz): δ 8,65-8,64 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,76-7,75 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

[00314] Etapa 2: Preparación de 3-oxo-3-(5-(piridin-4-il)tiofen-2-il)propanoato de metilo

[00315] A un recipiente de base redonda de 100 mL, se añadió una suspensión de hidruro de sodio (0,1574 g, 3,936 mmol) en tetrahidrofurano (16,000 mL, 197,26 mmol). Dimetil carbonate (0,663 mL, 7,872 mmol) se añadió seguido de 1-(5-piridin-4-il-2-tienil)etanona (0,400 g, 1,968 mmol) que se añadió en porciones. La mezcla de reacción roja se calentó hasta 60 °C y se dejó bajo agitación durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por la adición gota a gota de agua (5,00 mL). La mezcla se neutralizó hasta pH 7 por adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10,00 mL) y se extrajo con EtOAc

(70,00 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y luego se purificó usando ISCO (cartucho de 12 g, gradiente de hexanos al 100% EtOH durante 30 min) para obtener el compuesto del título (0,197 g, 36%) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (AA) ES⁺ 262. 1H RMN (dmso-d₆, 400 MHz): δ 8,67-8,65 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,78-7,77 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,67 (s, 3H).

[00316] Etapa 3: Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(5-(piridin-4-il)tiofen-2-carbonil)acrilato de (Z)-metilo

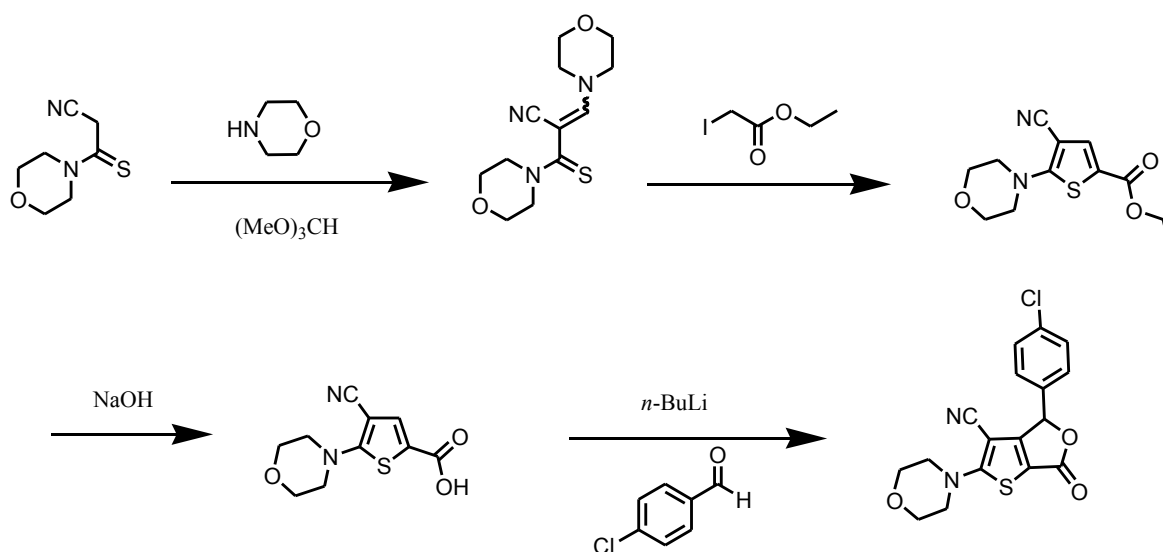
[00317] A un recipiente de base redonda de 100 mL, se añadió una solución de 3-oxo-3-(5-piridin-4-il-2-tienil)propanoato de metilo (0,150 g, 0,574 mmol), 4-clorobenzaldehído (0,097 g, 0,689 mmol) y piperidina (0,006 mL, 0,057 mmol) en benceno anhidro (10,00 mL, 111,9 mmol). Ácido acético (0,023 mL, 0,401 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se equipó con una trampa de Dean-Stark y el baño se calentó hasta 92 °C y se dejó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y luego se purificó usando ISCO (cartucho de 12 g, gradiente de hexanos al 100% de EtOAc durante 30 min) para obtener el compuesto del título (0,145 g, 63%) en forma de un sólido blanco. LC/MS (AA) ES⁺ 384, 386. 1H RMN (dmso-d₆, 400 MHz): δ 8,66-8,65 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,84-7,75 (m, 4H), 7,47-7,46 (m, 4H), 3,76 (s, 3H).

[00318] Etapa 4: Preparación de 4-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-carboxilato de trans-metilo (compuesto 29)

[00319] A un vial de 20 mL se añadió una solución de

(2Z)-3-(4-clorofenil)-2-[(5-piridin-4-il-2-tienil)carbonil]acrilato de metilo (0,049 g, 0,128 mmol), en 1,2-dicloroetano (4,000 mL, 50,77 mmol). El tricloruro de aluminio (0,0340 g, 0,255 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se dejó bajo agitación durante 2 días. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5,00 mL) y se extrajo con EtOAc (10,00 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y luego se purificó usando ISCO (cartucho de 12 g, gradiente de hexanos al 100% de EtOAc durante 30 min) para obtener el compuesto del título (0,022 g, 43%) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (AA) ES+ 384, 386. ¹H RMN (dms^o-d₆, 400 MHz): δ 8,66-8,65 (m, 2H), 7,81-7,78 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 4H), 4,96 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,72 (s, 3H).

[00320] Ejemplo 17: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-morfolin-4-il-6-oxo-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-3-carbonitrilo (compuesto 3)



[00321] Etapa 1: 3-morfolin-4-il-2-(morfolin-4-

ilcarbonotioil)acrilonitrilo

[00322] A una solución de 3-morfolin-4-il-3-tioxopropanonitrilo (0,1 g, 0,59 mmol) en trietilortoformiato (0,245 mL, 1,48 mmol) se añadió morfolina (0,064 mL, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró hasta un pequeño volumen hasta que el producto precipitó. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH y hexano para dar el compuesto del título (0,13 g, 83 %). LCMS: (AA) ES⁺ 268,2. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 3,96 (m, 4H) y 3,67-3,78 (m, 12H).

[00323] Etapa 2: 4-ciano-5-morfolin-4-iltiofen-2-carboxilato de etilo

[00324] Una mezcla de 3-morfolin-4-il-2-(morfolin-4-ilcarbonotioil)acrilonitrilo (0,07 g, 0,26 mmol), yodoacetato de etilo (0,034 mL, 0,29 mmol) y DIPEA (0,091 mL, 0,52 mmol) en ACN (0,55 mL) se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 10 min. Los cristales formados después de enfriar se filtraron, se lavaron con MeOH frío y éter dietílico para dar el compuesto del título (0,06 g, 87 %). LCMS: (AA) ES⁺ 267,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,62 (s, 1H), 4,30 (q, 2H), 3,85-3,87 (m, 4H), 3,58-3,60 (m, 4H) y 1,34 (t, 3H).

[00325] Etapa 3: ácido 4-ciano-5-morfolin-4-iltiofen-2-carboxílico

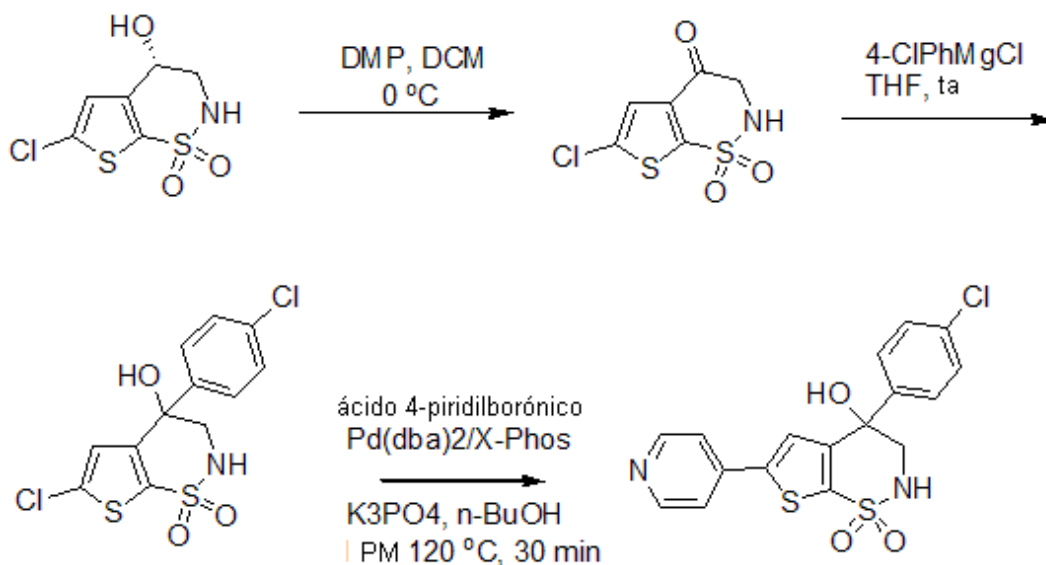
[00326] A una solución de 4-ciano-5-morfolin-4-iltiofen-2-carboxilato de etilo (0,06 g, 0,23 mmol) en THF/MeOH/agua (3:1:1) (5 mL) se añadió hidróxido de sodio (0,095 g, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 20 h y se concentró. El residuo se acidificó hasta pH 1-2 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas se

combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,048 g, 88 %). LCMS: (FA) ES+ 239,1. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,67 (s, 1H), 3,72-3,75 (m, 4H) y 3,52-3,55 (m, 4H).

[00327] Etapa 4: 4-(4-clorofenil)-2-morfolin-4-il-6-oxo-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-3-carbonitrilo (compuesto 3)

[00328] Una solución de ácido 4-ciano-5-morfolin-4-iltiofen-2-carboxílico (0,1 g, 0,42 mmol) en THF anhidro (1,5 mL) se enfrió hasta -70°C . A esta solución enfriada se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (0,672 mL, 1,68 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a -70°C durante 2 h y el 4-clorobenzaldehído (0,142 mL, 1,26 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante otras 2 h y se neutralizó con agua. La mezcla se concentró en un pequeño volumen y el residuo acuoso se lavó con EtOAc. La solución acuosa se separó, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,020 g, 13%), LCMS: (FA) ES+ 361, 363. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,54 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,65 - 3,60 (m, 4H)

[00329] Ejemplo 18: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-(4-clorofenil)-6-piridin-4-il-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol (compuesto 26)



[00330] Etapa 1: 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidro-4H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ona

[00331] 1,1-dióxido de (4S)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol (1,50 g, 6,26 mmol; adquirido de Waterstone Technology) se suspendió en DCM (100 mL) y la suspensión se enfrió a 0 °C. El peryodinano de Dess-Martin (3,54 g, 8,34 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. En ese tiempo, la TLC indicó una conversión casi completa. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa de DCM se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna Analogix de 80 g, gradiente de 5% de EA en hexano a 50% de EA en hexano durante 20 minutos) para dar el compuesto del título (0,82 g, 53%). LCMS: (FA) ES⁻ 236, 238. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9,06 (t, J = 7,05, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,27 (d, J = 7,05 Hz, 2 H).

[00332] Etapa 2: 1,1-dióxido de 6-cloro-4-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol

[00333] El 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidro-4H-

tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ona (0,820 g, 3,45 mmol) se disolvió en THF (31 mL) y se añadió 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (8,2 mL, 8,2 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. En ese momento, la TLC indicó una buena conversión. La reacción se neutralizó por adición de NaHCO₃ saturado (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna Analogix de 80 g, gradiente de 10% de EA en hexano a 40% de EA en hexano durante 20 minutos) para dar el producto (0,34 g, 26%). LCMS: (FA) ES- 348, 350, 352. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,41 (dd, J = 8,75, 5,76 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H).

[00334] Etapa 3: 1,1-dióxido de 4-(4-clorofenil)-6-piridin-4-il-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol (compuesto 26)

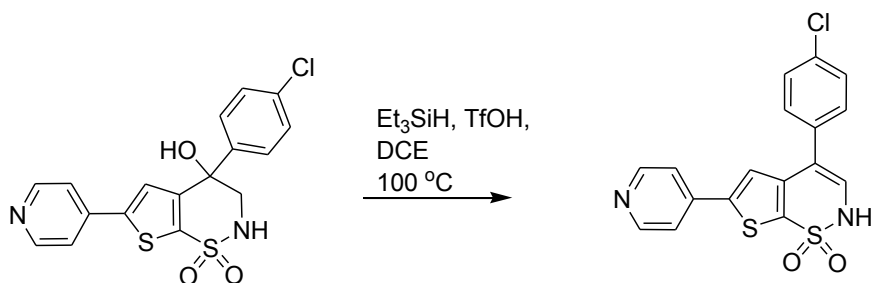
[00335] 1,1-dióxido de 6-cloro-4-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol (0,180 g, 0,514 mmol), ácido piridin-4-borónico (0,126 g, 1,03 mmol), Bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (0,0296 g, 0,0514 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (0,0980 g, 0,206 mmol) y fosfato de potasio (0,327 g, 1,54 mmol) se combinaron en un vial de microondas y se inundó con argón. 1-Butanol (10 mL) se añadió y la reacción se irradió con microondas en 150 watts, 120 °C durante 30 minutos. La LCMS indicó el producto de acoplamiento. El solvente se evaporó y el residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna Analogix de 40 g, gradiente de 10% de EA en hexano a 100% de EA en hexano durante 25

minutos) para dar el compuesto del título (110 mg, 52%).
 LCMS: (FA) ES+ 393, 395. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8,59 (dd, $J = 4,54, 1,64$ Hz, 2H), 8,36 (d, $J = 0,94$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 4,52, 1,68$ Hz, 2H), 7,50-7,41 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 3,75-3,59 (m, 2H).

[00336] Etapa 4: Separación enantiomérica en compuestos 2 y 9.

[00337] El 1,1-dióxido de 4-(4-clorofenil)-6-piridin-4-il-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol racémico se separó en enantiómeros en una columna Chiralpak OJ 4,6x250 usando mezcla 75/25/0,1 de hexano - EtOH - DEA. El enantiómero que se movía más rápido (21,8 min) se asignó arbitrariamente como (R), mientras que el enantiómero que se movía más lento (30,2 min) se asignó arbitrariamente como (S).

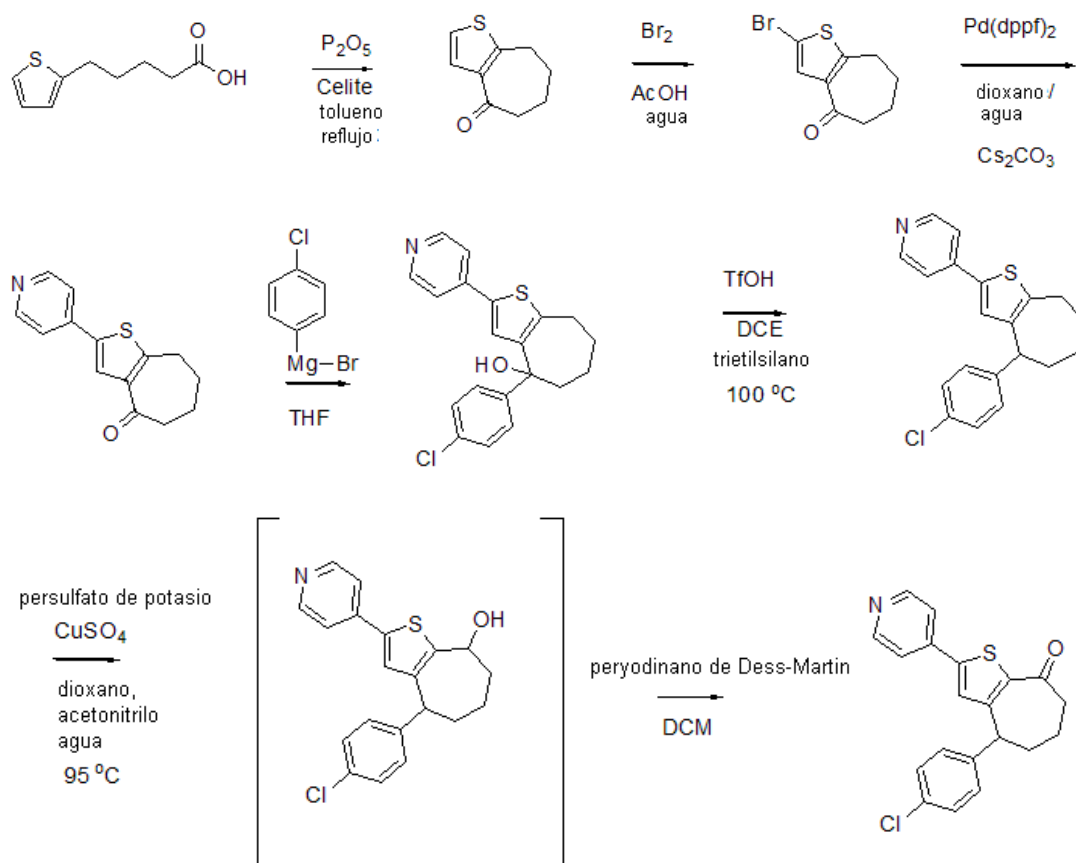
[00338] Ejemplo 19: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-(4-clorofenil)-6-piridin-4-il-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazina (compuesto 27)



[00339] 1,1-dióxido de 4-(4-clorofenil)-6-piridin-4-il-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol (25 mg, 0,064 mmol) se suspendió en 1,2-dicloroetano (1,0 mL) y trietilsilano (0,1016 mL, 0,6363 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0,02815 mL, 0,3182 mmol) se añadieron a un tubo de presión y la solución amarillenta resultante se calentó a 90 °C durante la noche. En ese tiempo, LCMS indicó principalmente el producto de eliminación. La mezcla se enfrió hasta temperatura

ambiente, se añadió NaHCO_3 sólido (20 mg), la mezcla se filtró y el filtrado se absorbió en gel de sílice (1 g). El material se purificó por ISCO usando DCM a 10% de MeOH en DCM durante 10 minutos para obtener el compuesto del título (10 mg, 42%). LCMS: (FA) ES+ 375, 377. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8,63 (dd, $J = 4,60, 1,62$ Hz, 2H), 7,79 (dd, $J = 4,58, 1,63$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 4H), 7,06 (s, 1H).

[00340] Ejemplo 20: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-ciclohepta[b]tiofen-8-ona (compuesto 19).



[00341] Etapa 1: Preparación de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-4-ona.

[00342] Una mezcla de ácido 5-(2-tienil)pentanoico (8,9 g, 48,0 mmol), pentóxido de fósforo (24,7 g, 86,9 mmol) y celite (16,0 g) en tolueno (338 mL, 3170 mmol) se calentó

hasta reflujo durante 2 h. La mezcla negra resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta sólida se lavó bien con acetato de etilo, luego el filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se secó a alto vacío para obtener 6,0 g de producto en forma de un aceite marrón (74,0% de rendimiento). LCMS: (FA) ES⁺, 167. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40-7,42 (d, *J* = 5,3, 2H), 6,98-7,00 (d, *J* = 5,3, 2H), 3,0-3,12 (m, 2H), 2,72-2,76 (m, 2H), 1,85-2,0 (m, 4H).

[00343] Etapa 2: Preparación de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-4-ona.

[00344] A una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-4-ona (4,96 g, 29,8 mmol) en agua (23,0 mL, 1200 mmol) y ácido acético (23,0 mL, 4000 mmol) a -5 °C se añadió una solución de bromo (1,6 mL, 31 mmol) en ácido acético (3,2 mL, 56 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó en acetato de sodio acuoso, se añadió acetato de etilo (30 mL), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío para obtener 7,3 g producto en forma de un sólido amarronada (99,0% de rendimiento). LCMS: (FA) ES⁺, 246. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,36 (br s, 1H), 2,98-3,0 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 2H), 1,85-2,0 (m, 4H).

[00345] Etapa 3: Preparación de [2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-4-ona.

[00346] A un tubo de presión se añadieron 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-4-ona (2,15 g, 8,77 mmol), 1,4-dioxano (54,8 mL, 702 mmol), ácido

piridin-4-borónico (1,40 g, 11,4 mmol), carbonato de cesio (8,50 g, 26,0 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (380 mg, 0,460 mmol) y agua (7,90 mL, 439 mmol). El tubo se selló y la mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y agua (10 mL) y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), luego se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, elución con 0-100% de EA/DCM) para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (1,44 g, 68% de rendimiento). LCMS: (FA) ES⁺, 244. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,55-8,57 (dd, *J* = 1,7 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,91-7,92 (br s, 1H), 7,62-7,64 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 2,69-2,73 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 4H).

[00347] Etapa 4: Preparación de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-4-ol.

[00348] A una solución de [2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-4-ona (1,44 g, 5,92 mmol) en tetrahidrofurano (30,0 mL, 400 mmol), bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (1 M, 8,00 mL, 8,00 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadieron una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 15 min, luego la capa orgánica se separó. La fase

orgánica se lavó con salmuera (10 mL), luego se secó sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , elución con 0-100% de acetato de etilo/diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (1,76 g, 83,6% de rendimiento). LCMS: (FA) ES^+ , 356. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,47-8,57 (dd, $J = 1,7$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 2H), 5,88-5,90 (br s, 1H), 2,86-3,0 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 1H).

[00349] Etapa 5: Preparación de 4-[4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tien-2-il]piridina.

[00350] A una solución de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-4-ol (745,8 mg, 2,10 mmol) en 1,2-dicloroetano (11,0 mL, 140 mmol) se añadieron trietilsilano (3,35 mL, 20,9 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0,927 mL, 10,5 mmol) y la solución rojiza resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se neutralizó hasta pH 7 por adición de una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , elución con 0-100 % EA/DCM) para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (587,4 mg, 95% de rendimiento). LCMS: (FA) ES^+ , 354. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,45-8,49 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,36-

7,44 (m, 4H), 7,16-7,20 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,10-7,12 (br s, 1H), 4,28-4,33 (m, 1H), 2,75-3,0 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 4H).

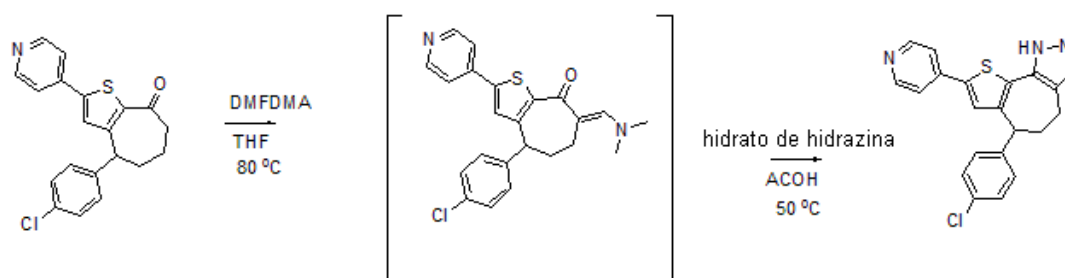
[00351] Etapa 6: Preparación de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-ciclohepta[b]tiofen-8-ona (compuesto 19).

[00352] A una solución de 4-[4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tien-2-il]piridina (2,20 g, 6,50 mmol) en 1,4-dioxano (52,0 mL, 670 mmol), acetonitrilo (52,0 mL, 1000,0 mmol) y agua (56,0 mL, 3120 mmol) se añadieron sulfato de cobre (II) pentahidratado (6,46 g, 25,9 mmol) y persulfato de potasio (6,99 g, 25,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 95 °C durante lo cual se obtuvo una suspensión verdosa amarilla y el color azul de la reacción desapareció.

[00353] La mezcla de reacción se neutralizó con bisulfito de sodio saturado, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El pH del filtrado se ajustó a 9 por adición de una solución saturada de NaHCO_3 y la capa orgánica se separó. A la capa acuosa se añadió solución saturada de NH_4Cl (5 mL) y luego se extrajo con DCM (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido, 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-8-ol (3,17 g, 8,30 mmol), se disolvió en cloruro de metileno (1217 mL, 580 mmol) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (3,9 g, 9,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH ~7 por adición de NaHCO_3 , la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4

anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , elución con 0-100 % EA/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,34 g, 50% de rendimiento). LCMS: (AA) ES^+ , 354. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,51-8,54 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 2H), 8,12-8,18 (m, 1H), 7,51-7,54 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,15-7,17 (br s, 2H), 7,13-7,14 (br s, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,10-3,28 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,50-1,72 (m, 2H).

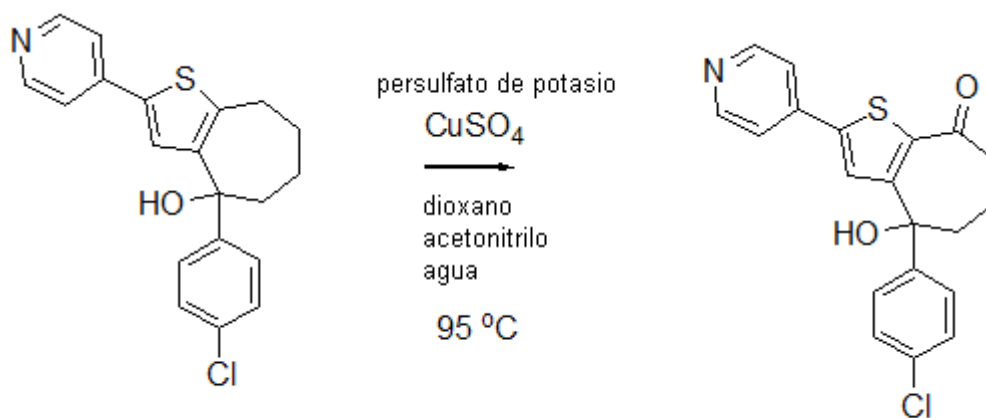
[00354] Ejemplo 21: Síntesis de 6-(4-clorofenil)-8-piridin-4-il-1,4,5,6-tetrahidrotieno[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-c]pirazol (compuesto 6)



[00355] Una solución de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-ciclohepta[b]tiofen-8-ona (81,5 mg, 0,230 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,514 mL, 3,87 mmol) en tetrahidrofurano (9,27 mL, 114 mmol) se calentó a reflujo bajo argón durante 6 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido (81,0 mg, 0,212 mmol), (7E)-4-(4-clorofenil)-7-[(dimetilamino)metilene]-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-cicloheptatiofen-8-ona, se disolvió en ácido acético (6,55 mL, 115 mmol), luego se añadió hidrato de hidrazina (0,112 mL, 2,30 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se

dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (5 mL) luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), luego salmuera (5 mL), luego se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para obtener 7,4 mg producto en forma de un sólido blanco (9,0% de rendimiento). LCMS: (AA) ES^+ , 378. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,8 (br s, 1H), 8,49-8,52 (dd, $J = 1,7$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,53-7,55 (dd, $J = 1,7$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,04-7,08 (m, 2H), 4,65-4,70 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 2H), 2,0-2,10 (m, 1H).

[00356] Ejemplo 22: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-ciclohepta[b]tiofen-8-ona (compuesto 15).

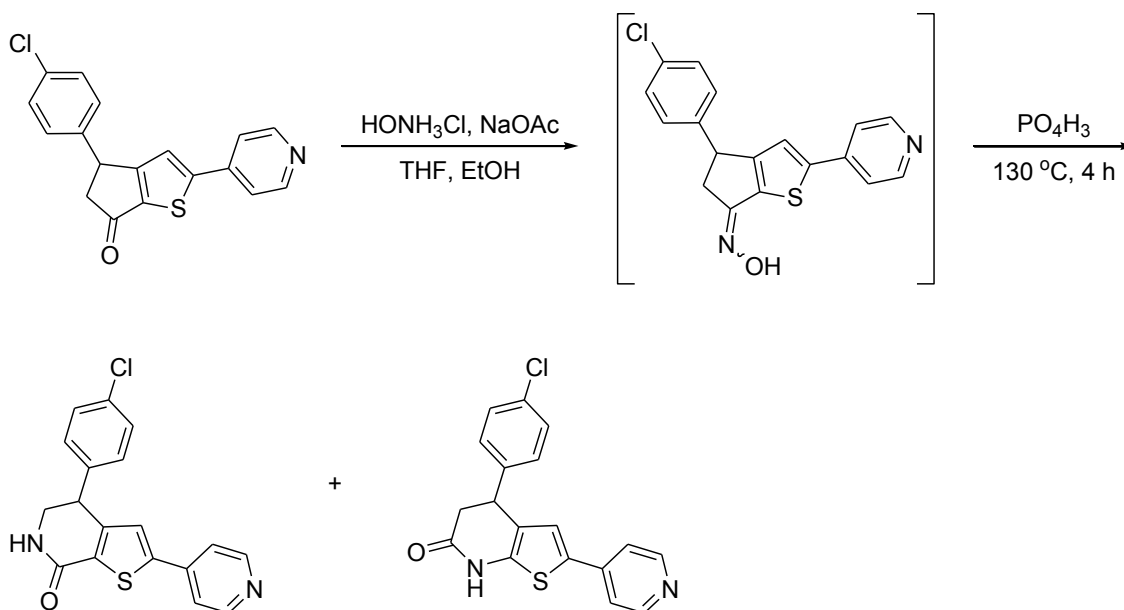


[00357] A una solución de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-4-ol (46,3 mg, 0,130 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 mL, 38,0 mmol), acetonitrilo (3,0 mL, 57 mmol) y agua (2 mL, 100 mmol) se añadieron sulfato de cobre (II) pentahidratado (145,0 mg, 0,580 mmol) y persulfato de potasio (180,0 mg, 0,666 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90°C durante lo cual se obtuvo una suspensión verdosa

amarilla y el color azul de la reacción desapareció.

[00358] La reacción se neutralizó bisulfito de sodio saturado, se enfrió hasta temperatura ambiente y los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El pH del filtrado se ajustó a 9 por adición de NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separó. A la capa acuosa se añadió NH_4Cl saturado, luego se extrajo con DCM (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para obtener 4,5 mg producto en forma de un sólido blanco (8,0% de rendimiento). LCMS: (AA) ES^+ , 370. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,55-8,65 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,40-7,44 (br s, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 6,36-6,38 (br s, 1H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 1,90-2,0 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 1H).

[00359] **Ejemplo 23: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (compuesto 156) y 4-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-il)-4,5-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (compuesto 182)**



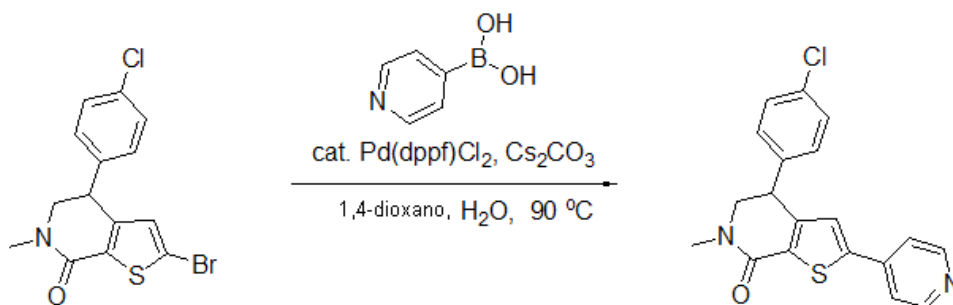
[00360] Etapa 1, Preparación de 4-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona y 4-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-il)-4,5-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona.

[00361] A un vial de 20 mL se añadió una solución de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-6-ona (0,0200 g, 0,0614 mmol) en tetrahidrofurano (1,00 mL, 12,3 mmol) y etanol (1,00 mL, 17,1 mmol). Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,0214 g, 0,308 mmol) y acetato de sodio (0,0246 g, 0,300 mmol) y la suspensión amarilla resultante se dejó bajo agitación durante 18 horas. La reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1,00 mL). EtOAc (1,00 mL) se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10,00 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se usó sin ulterior purificación. A un vial de 20 mL se cargó con oxima de (6Z)-4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-6-ona cruda. Ácido polifosfórico (0,8600 g, 3,584 mmol) se añadió y la mezcla se calentó hasta 130 °C y se dejó bajo agitación durante 4 horas. La reacción negra se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (20,0 mL). La mezcla se alcalinizó a pH 9 por adición de K₂CO₃ (8,0 g) que se añadió en porciones. La mezcla se extrajo con EtOAc (10,00 mL x3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando HPLC preparativa para obtener los productos. Pico 1, RT 7,73 minutos = 4-(4-clorofenil)-2-

(piridin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (0,0040 g, 18,0%) en forma de un sólido blanco. LC/MS (AA) ES+ 341, 343. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 8,60-8,58 (2H, m), 7,94 (1H, br s), 7,69-7,68 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,43-7,41 (2H, m), 7,28-7,26 (2H, m), 4,42 (1H, J = 4,00 Hz, t), 3,80-3,75 (1H, m), 3,53-3,48 (1H, m). Pico 2, RT 7,90 minutos = 4-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-il)-4,5-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,0030 g, 14,0%) en forma de un sólido blanco. LC/MS (AA) ES+ 341, 343, 344. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 8,62-8,61 (2H, m), 8,31 (1H, br s), 7,71 (1H, s), 7,68-7,67 (2H, m), 7,42-7,41 (4H, m), 4,95 (1H, J = 6,40, 2,40 Hz, dt), 3,30-3,27 (1H, m), 3,06-3,00 (1H, m).

[00362] Ejemplo 24: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-metil-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (compuesto 163)

[00363]



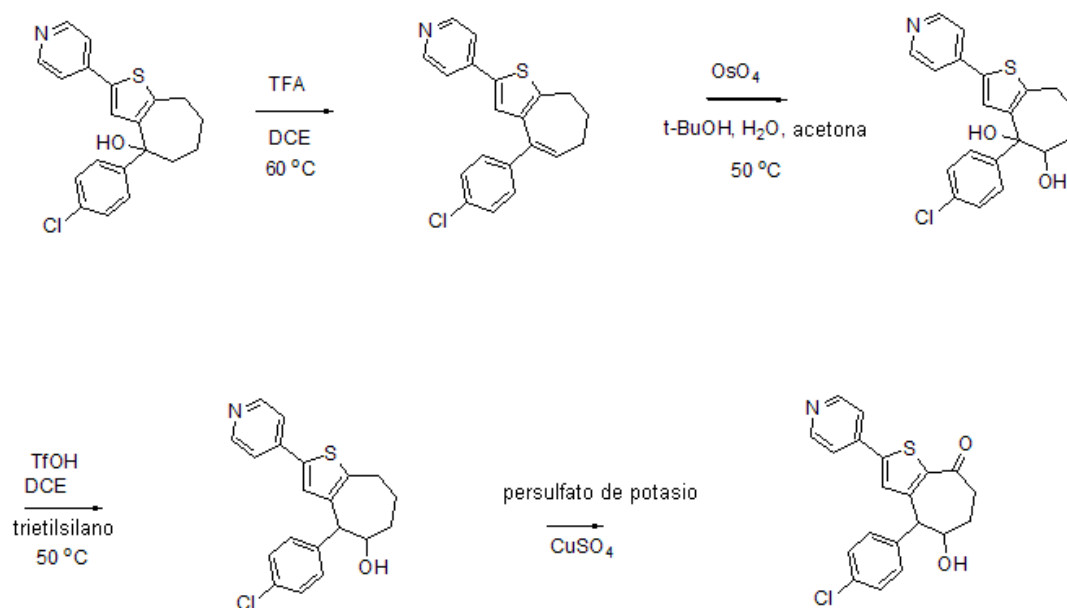
[00364]

[00365] Etapa 1, Preparación de 4-(4-clorofenil)-6-metil-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona.

[00366] 2-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (0,0400 g, 0,112 mmol) y ácido piridin-4-borónico (0,02575 g, 0,2095 mmol) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano (2 mL) y agua

(0,2 mL). El carbonato de cesio (0,1096 g, 0,3364 mmol) se añadió seguido de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,0111 g, 0,0134 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se dejó bajo agitación durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10,00 mL) y se extrajo con EtOAc (10,00 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando HPLC preparativa para obtener el producto (0,0080 g, 19,0%) en forma de un sólido blanco. LC/MS (AA) ES+ 355, 357, 358, 359. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 8,59–8,58 (2H, m), 7,69–7,67 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,44–7,42 (2H, m), 7,31–7,29 (2H, m), 5,00 (1H, J = 6,40, Hz, t), 3,95–3,91 (1H, m), 3,71–3,66 (1H, m), 2,50 (3H, s).

[00367] Ejemplo 25: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-ciclohepta[b]tiofen-8-ona (compuesto 210)



[00368] Etapa 1, Preparación de 4-[4-(4-clorofenil)-

7,8-dihidro-6H-ciclohepta[b]tien-2-il]piridina.

[00369] A una solución de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cicloheptatien-4-ol (500,0 mg, 1,405 mmol) en 1,2-dicloroetano (6,0 mL, 76 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (1,082 mL, 14,05 mmol) a 0 °C y la solución amarronada resultante se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se evaporó, se añadieron NaHCO₃ saturado (5 mL) y acetato de etilo (5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x5 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, elución con 0-100% EA/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (428,7 mg, 91,2% de rendimiento). LCMS: (FA) ES⁺, 338/340. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,21 (m, 2H), 6,49 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,31 - 2,07 (m, 4H).

[00370] Etapa 2, Preparación de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cicloheptatien-4,5-diol.

[00371] A una solución de 4-[4-(4-clorofenil)-7,8-dihidro-6H-ciclohepta[b]tien-2-il]piridina (304,0 mg, 0,899 mmol) en alcohol ter-butílico (2,06 mL, 21,5 mmol) se añadieron agua (3,43 mL) y acetona (20,56 mL). N-óxido de N-metilmorfolina (210,8 mg, 1,79 mmol) y tetróxido de osmio al 4% en agua (0,164 mL, 0,0269 mmol) se añadieron y la suspensión rosada resultante se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de

etilo (15 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), luego se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y luego el filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , elución con 0-20 % MeOH/DCM) para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (241,8 mg, 72% de rendimiento). LCMS: (FA) ES^+ , 372/374. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (dd, $J = 4,6, 1,6$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 4,6, 1,6$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,83 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 15,7, 3,9$ Hz, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 1H), 2,05 - 1,73 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,38 (t, $J = 12,9$ Hz, 1H).

[00372] Etapa 3, Preparación de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-5-ol.

[00373] A una solución de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cicloheptatiofen-4,5-diol (197,5 mg, 0,531 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,9 mL, 37 mmol) se añadieron trietilsilano (0,848 mL, 5,31 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (47,00 μL , 0,531 mmol). La solución rojiza resultante se calentó a 50 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó hasta pH 7 por adición de NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), luego se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y

luego el filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , elución con 0-100 % EA/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (145,6 mg, 77% de rendimiento). LCMS: (AA) ES^+ , 356/358. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ , 8,48 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 7,45 (td, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 7,42 - 7,20 (m, 4H), 5,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,05 - 2,61 (m, 2H), 2,02 - 1,43 (m, 4H).

[00374] Etapa 4, Preparación de 4-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-ciclohepta[b]tiofen-8-ona.

[00375] A una solución de 4-(4-clorofenil)-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cicloheptatiofen-5-ol (120,0 mg, 0,337 mmol) en 1,4-dioxano (7,7 mL, 98 mmol) y acetonitrilo (7,7 mL, 150 mmol) se añadieron una solución de sulfato de cobre (II) pentahidratado (375,8 mg, 1,505 mmol) en agua (5 mL, 300 mmol) y una solución de persulfato de potasio (466,5 mg, 1,73 mmol) en agua (5 mL, 300 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 95 °C durante lo cual se obtuvo una suspensión verdosa amarilla y el color azul de la reacción desapareció. La reacción se neutralizó con bisulfito de sodio saturado, se enfrió hasta temperatura ambiente y los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El pH del filtrado se ajustó a 9 por adición de NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separó. A la capa acuosa se añadió NH_4Cl saturado, luego se extrajo con DCM (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para dar dos grupos de isómeros, el compuesto A en forma de un sólido

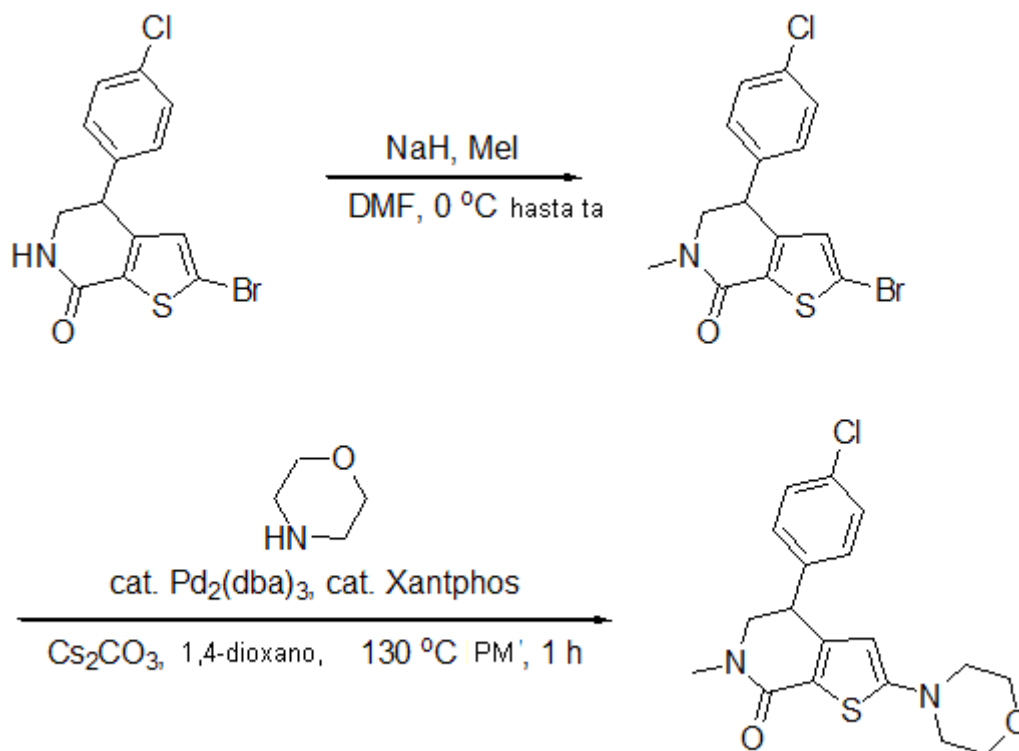
blanco (2,3 mg, 1,8% de rendimiento). LCMS: (AA) ES⁺, 369,9/371,9, Rt 7,7 min. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,57 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,14 (m, 2H), 5,27 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 2,99 (m, 2H), 1,91 (m, 2H) y el compuesto B en forma de un sólido blanco (2,3 mg, 1,8% de rendimiento). LCMS: (AA) ES⁺, 369,9/371,9, Rt, 8,1 min, ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 7,72 - 7,56 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 36,3, 7,6 Hz, 4H), 5,24 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 2,76 (dt, *J* = 44,4, 18,5 Hz, 2H), 2,08 - 1,65 (m, 2H).

[00376] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 25.

[00377]

129	LC/MS: (FA) ES ⁺ 370, 372
------------	--------------------------------------

[00378] **Ejemplo 26: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-metil-2-morfolino-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (compuesto 198)**



[00379]

[00380] **Etapa 1, Preparación de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona.**

[00381] A un vial de 20 mL se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (0,0800 g, 0,233 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (3,00 mL, 38,7 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 60:40, hidruro de sodio:aceite mineral, 0,0500 g, 1,25 mmol) en porciones y se agitó durante 10 minutos. El yoduro de metilo (0,0876 mL, 1,41 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó bajo agitación durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5,00 mL) y se diluyó con EtOAc (10,00 mL). La mezcla se lavó sucesivamente con agua (10,0 mL x2) y

salmuera (10,0 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se cargó en húmedo en gel de sílice y luego se purificó usando un ISCO (cartucho de 4 g, gradiente de hexanos al 75% de EtOAc durante 30 min) para obtener el producto (0,0812 g, 78%) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (AA) ES+ 356, 358, 360. ^1H RMN ($\text{dms}\text{-d}_6$, 400 MHz): δ 7,43-7,37 (2H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 6,98 (1H, s), 3,81-3,73 (1H, m), 3,66-3,58 (1H, m), 2,85 (3H, s).

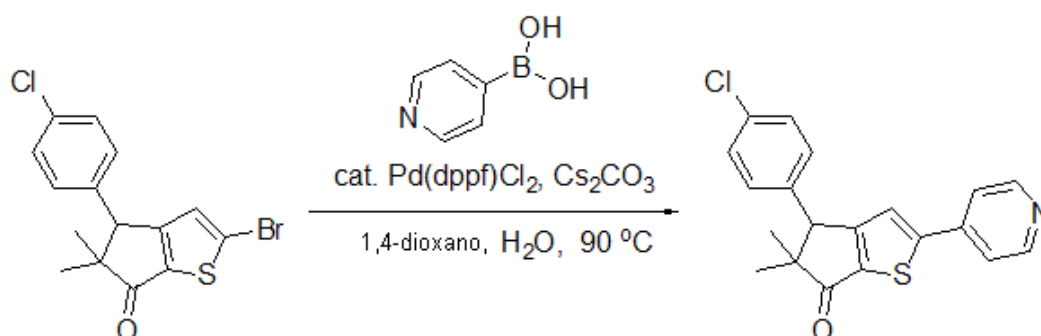
[00382] Etapa 2, Preparación de 4-(4-clorofenil)-6-metil-2-morfolino-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona.

[00383] A un vial de microondas de 2,0-5,0 mL se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (0,0400 g, 0,112 mmol) y morfolina (0,02934 mL, 0,3364 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1,500 mL, 19,22 mmol) y se desgasificó bajo nitrógeno durante 10 min. El carbonato de cesio (0,1700 g, 0,5216 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,0195 g, 0,0336 mmol) se añadieron seguido de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0103 g, 0,0112 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó por microondas hasta 140 °C y se dejó bajo agitación durante 40 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10,0 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se sometió a purificación de HPLC para obtener el producto (0,0080 g, 19,0%) en forma de un sólido blanco. LC/MS (AA) ES+ 361, 363, 365. ^1H RMN

(dms_o-d₆, 400 MHz): d 7,51 (1H, s), 7,41-7,39 (2H, m), 7,25-7,23 (2H, m), 5,03 (1H, J = 4,80, Hz, t), 3,80-3,66 (5H, m), 3,46-3,40 (1H, m), 3,11-3,09 (4H, m), 2,84 (3H, s).

[00384] Ejemplo 27: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-(piridin-4-il)-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona (compuesto 147)

[00385]



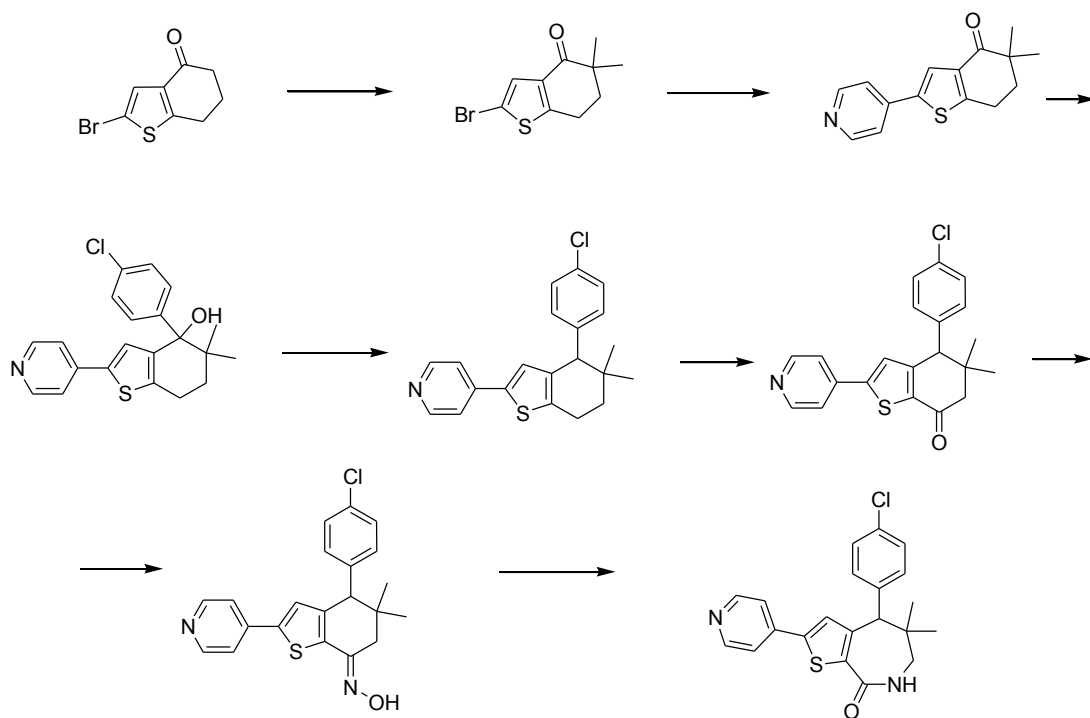
[00386]

[00387] Etapa 1: Preparación de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-(piridin-4-il)-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona.

[00388] A un vial de 20 mL se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-6-ona (0,0434 g, 0,122 mmol) y ácido piridin-4-borónico (0,02802 g, 0,2280 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,200 mL). El carbonato de cesio (0,1193 g, 0,3661 mmol) se añadió seguido de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,0120 g, 0,0146 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se dejó bajo agitación durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x3). Las

capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó y los enantiómeros se separaron en una columna Chiralpak IC 20x250 usando 90/10/01% de hexano/EtOH/DEA, 1,0 mL/minuto durante 40 minutos. Pico 1 RT = 23,9 minutos (0,0050 g, 11%) y pico 2 RT = 39,4 minutos (0,0048 g, 11%) se aislaron ambos en forma de sólidos blancos. La configuración absoluta de los enantiómeros obtenidos es desconocida. LC/MS (AA) ES+ 354, 356, 357, 358. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,67–8,65 (2H, m), 7,88 (1H, s), 7,80–7,79 (2H, m), 7,43–7,42 (2H, m), 7,16–7,14 (2H, m), 4,48 (1H, s), 1,34 (3H, s), 0,63 (3H, s).

[00389] Ejemplo 28: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (compuesto 140)



[00390] Etapa 1: 2-bromo-5,5-dimetil-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona

[00391] En un recipiente de base redonda de 100 mL

se colocó 2-bromo-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona (1,21 g, 5,24 mmol) y tolueno (30 mL). A la mezcla, se añadió ter-butóxido de potasio (1,29 g, 11,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 80 °C. El yoduro de metilo (3 mL, 50 mmol) se añadió a la mezcla, luego la mezcla se agitó durante 16 a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, luego los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 40 g RediSep, gradiente de 0% de EA en hexano a 30% de EA en hexano) para dar el producto (550 mg; 40%) en forma de un aceite amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (s, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,19 (s, 6H).

[00392] Etapa 2: 5,5-dimetil-2-piridin-4-il-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona

[00393] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocaron 2-bromo-5,5-dimetil-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona (550 mg, 2,1 mmol), ácido piridin-4-borónico (326 mg, 2,65 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), diclorometano (96 mg, 0,12 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL). A la mezcla, se añadieron carbonato de cesio (3,08 g, 9,45 mmol) y agua (20 mL). La mezcla se agitó durante 16 h a 120 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua (50 mL x 2). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron

por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 40 g RediSep, gradiente de 30% de EA en hexano a 100% de EA en hexano) para dar el producto (420 mg; 77%) en forma de un sólido cristalino incoloro: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (dd, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (dd, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,10 (t, 2H), 1,24 (s, 6H).

[00394] Etapa 3: 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol

[00395] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocaron 5,5-dimetil-2-piridin-4-il-6,7-dihidro-1-benzotiofen-4(5H)-ona (380 mg, 1,5 mmol) y THF (30 mL). A la mezcla, se añadió una solución de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (1,0 M, 3,5 mL, 3,5 mmol) ten la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La LCMS indicó que todavía quedaba material de partida, de modo que se añadió más bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (1,0M, 2,5 mL, 2,5 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, luego durante 10 h a 70 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se añadió más bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (1,0M, 5 mL, 5 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 24 g RediSep, gradiente de 30% de EA en hexano a 100% de EA en hexano) para dar el producto (530 mg; 97%) en forma de una espuma incolora:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (dd, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,32–7,35 (m, 2H), 7,23–7,25 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 2,87–2,91 (m, 2H), 1,84–1,90 (m, 1H), 1,57–1,63 (m, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

[00396] Etapa 4: 4-[4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridina

[00397] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocó 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol (240 mg, 0,65 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 mL). A la solución se añadieron ácido trifluoroacético (1 mL, 10 mmol) y trietilsilano (1 mL, 6 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante 16 h a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 24 g RediSep, gradiente de 30% de EA en hexano a 100% de EA en hexano) para dar el producto (215 mg, 94%) en forma de un jarabe incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (dd, 2H), 7,31 (dd, 2H), 7,25–7,27 (m, 2H), 7,03 (br d, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 1,77–1,83 (m, 1H), 1,63–1,70 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

[00398] Etapa 5: 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

[00399] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocaron 4-[4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]piridina (215 mg, 0,608 mmol), 1,4-dioxano (5 mL) y acetonitrilo (5 mL). A la

mezcla, se añadió a una solución recién preparada de sulfato de cobre (II) pentahidratado (672 mg, 2,69 mmol) y persulfato de potasio (669 mg, 2,47 mmol) en agua (10 mL). La suspensión gris azulado resultante se agitó durante 16 h a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), luego se lavó con agua (50 mL). La fase acuosa se alcalinizó por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (aproximadamente 50 mL, para ajustar pH a aproximadamente 12), luego solución acuosa saturada de NH_4Cl se añadió (aproximadamente 50 mL para disolver las sales de Cu). La solución acuosa azul profunda resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10% recién preparada de NaHSO_3 (100 mL), luego una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL), luego se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin ulteriores purificaciones.

[00400] El residuo preparado con anterioridad se disolvió en cloruro de metileno (50 mL) y luego el peryodinano de Dess-Martin (515 mg, 1,22 mmol) se añadió. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y luego se lavó con una solución acuosa al 10% de NaHSO_3 (50 mL). La fase acuosa se alcalinizó por adición de solución acuosa saturada de NaHCO_3 (aproximadamente 100 mL) y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL), luego se secó sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice

(columna de 24 g RediSep, gradiente de 30% de EA en hexano a 100% de EA en hexano) para dar el producto (170 mg; 76%) en forma de una espuma incolora: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (dd, 2H), 7,42 (dd, 2H), 7,32–7,35 (m, 2H), 7,08–7,10 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,63 (d, 1H), 2,53 (d, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,90 (d, 3H).

[00401] Etapa 6: 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona

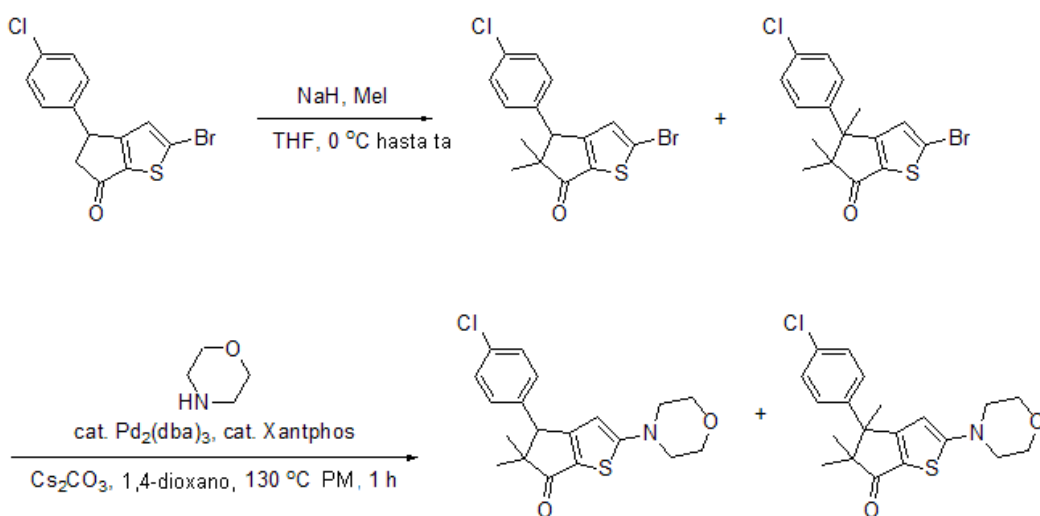
[00402] En un recipiente de base redonda de 100 mL, se colocaron 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-piridin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (160 mg, 0,43 mmol), THF (5 mL) y etanol (5 mL). A la mezcla, se añadieron acetato de sodio (183,4 mg, 2,236 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (160,3 mg, 2,307 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL), luego se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Los extractos se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El intermediario de oxima se usó en la siguiente etapa (150 mg; 90%) sin ulterior purificación.

[00403] En un recipiente de base redonda de 100 mL se colocaron el intermediario de oxima preparado con anterioridad y ácido polifosfórico (7,60 g, 31,7 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 130 °C durante lo cual la mezcla se mezcló ocasionalmente a mano. Luego se añadió hielo picado (aproximadamente 30 g) mientras estaba caliente la reacción. Después de fundirse el hielo, la mezcla se neutralizó por adición de NaOH acuoso

5 N y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (144 mg) se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título (70 mg; 40%) en forma de un sólido blanquecino amarillento: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (dd, 2H), 8,24 (t, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

[00404] Ejemplo 29: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-morfolino-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona (compuesto 161) y 4-(4-clorofenil)-4,5,5-trimetil-2-morfolino-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona (compuesto 118)

[00405]



[00406] Etapa 1: Preparación de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona y 2-bromo-4-(4-clorofenil)-4,5,5-trimetil-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona.

[00407] A un vial de 20 mL se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-6H-

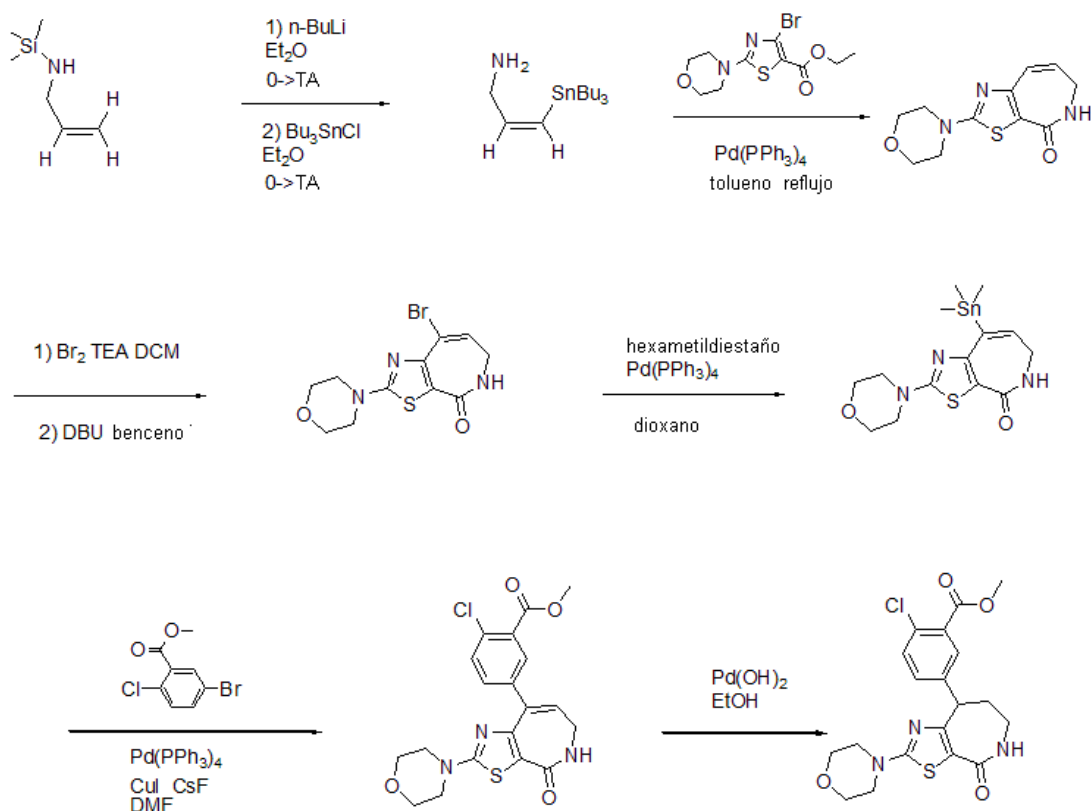
ciclopenta[b]tiofen-6-ona (0,1350 g, 0,4120 mmol) en tetrahidrofurano (4,00 mL, 49,3 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. NaH 60% en aceite mineral (60:40, hidruro de sodio:aceite mineral, 0,09888 g, 2,472 mmol) se añadió y la suspensión anaranjada se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. El yoduro de metilo (0,2565 mL, 4,120 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 4 horas. La reacción se neutralizó por adición gota a gota de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5,0 mL) y se diluyó con EtOAc (10,00 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10,0 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y luego se purificó usando un ISCO (cartucho de 12 g, gradiente de hexanos al 30% de EtOAc durante 30 min) para obtener los productos en forma de una mezcla inseparable (1:2 producto:subproducto) (0,0780 g, 53%) en forma de un aceite incoloro y se usó sin ulterior separación. LC/MS (AA) ES+ 355, 357, 359 y 369, 371, 373. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ d 7,55 (1H, s), 7,42-7,38 (2H, m), 7,15-7,07 (2H, m), 4,42 (0,5H, s), 1,61 (2H, s), 1,30 (1H, s), 0,52 (1H, s).

[00408] Etapa 2: Preparación de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-morfolino-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona y 4-(4-clorofenil)-4,5,5-trimetil-2-morfolino-4H-ciclopenta[b]tiofen-6(5H)-ona.

[00409] A un vial de microondas de 10-20 mL se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-6-ona (1,2610 g, 3,5453 mmol) y morfolina (1,546 mL, 17,73 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20,00 mL, 256,3 mmol) y la solución resultante se desgasificó bajo nitrógeno durante 10 min.

El carbonato de cesio (4,100 g, 12,58 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,615 g, 1,06 mmol) se añadieron seguido de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,325 g, 0,354 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó por microondas hasta 140 °C y se dejó bajo agitación durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50,00 mL) y se extrajo con EtOAc (50,00 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se sometió a purificación para obtener producto trimetílico racémico (0,0300 g, 6%) en forma de un polvo blanco y la separación del producto dimetílico para obtener los enantiómeros en una columna Chiralpak IC 20x250 usando 90/10/01% hexano/EtOH/DEA, 1,0 mL/minuto durante 60 minutos. Pico 1 RT = 13,84 minutos (0,0600 g, 4%) y Pico 2 RT = 14,28 minutos (0,0300 g, 2%) ambos en forma de un sólido blanco. La configuración absoluta de los enantiómeros obtenidos es desconocida. Producto de dimetilo: LC/MS (AA) ES+ 362, 364, 365, 366. ¹H RMN (dms_o-d₆, 400 MHz): δ 7,40-7,38 (2H, m), 7,09-7,07 (2H, m), 6,11 (1H, s), 4,22 (1H, s), 3,72-3,70 (4H, m), 3,33-3,29 (4H, m), 1,24 (3H, s), 0,53 (3H, s). Producto de trimetilo: LC/MS (AA) ES+ 376, 378, 379. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38-7,36 (2H, m), 7,17-7,15 (2H, m), 6,25 (1H, s), 3,74-3,72 (4H, m), 3,33-3,30 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,14 (3H, s), 0,47 (3H, s).

[00410] Ejemplo 30: Síntesis de 2-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-8-il]benzoato de metilo (compuesto 174)



[00411] Etapa 1: Z-3-(Tributilstannil)-2-propen-1-amina

[00412] A una solución de N-trimetilsililalilamina (21,0 mL, 125. mmol) en éter dietílico (323 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil-litio 2,5 M en hexanos (100. mL, 250. mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 15 minutos, luego la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución de cloruro de tributilestaño (33,6 mL, 124. mmol) en éter dietílico (158 mL) lentamente a 0 °C, luego la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de cloruro de amonio, luego se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 400 gr Analogix,

gradiente de DCM a 10% de MeOH en DCM durante 30 minutos) para dar el producto (30,6 g, 71%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,81 – 6,37 (m, 1H), 6,03 – 5,76 (m, 1H), 3,31 – 3,17 (m, 2H), 1,60 – 1,22 (m, 12H), 1,00 – 0,79 (m, 15H).

[00413] Etapa 2: 2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

[00414] Una solución de Z-3-(tributilstannil)-2-propen-1-amina (30,0 g, 86,7 mmol) y 4-bromo-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato (27,8 g, 86,7 mmol) en tolueno (136 mL) se purgó con argón y luego se añadió tetrakis(trifenilfosfinapaladio (0)) (5,01 g, 4,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C bajo una atmósfera de argón durante 5 días. El solvente se evaporó, luego el residuo se adsorbió en gel de sílice, luego se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 600 g Analogix, gradiente de DCM a 5% de MeOH en DCM durante 40 minutos) para dar el producto (3,44 g, 16%). LCMS: (AA) ES+ 252. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,73 (s, 1H), 6,63 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,24 (dt, J = 10,3, 6,6 Hz, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 4H), 3,54 – 3,47 (m, 2H), 3,47 – 3,40 (m, 4H).

[00415] Etapa 3: 8-bromo-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

[00416] A una solución de 2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (3,41 g, 13,6 mmol) en DCM (42,0 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (1,02 mL, 7,33 mmol), luego una solución de bromo (1,15 mL, 22,4 mmol) en DCM (21,0 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en benceno (80,0 mL), luego se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (6,09 mL, 40,7 mmol) y la solución se agitó a

temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua y un precipitado se formó que se filtró y se secó para dar el producto (2,90 g). A fin de obtener más producto, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EA. La capa orgánica combinada luego se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se adsorbió en gel de sílice luego se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 40 g Analogix, gradiente de DCM a 5% de MeOH en DCM durante 15 minutos) para dar 0,223 g de producto adicional (producto total: 3,02 g, 67%). LCMS: (AA) ES+ 331, 333. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,14 - 7,89 (m, 1H), 6,69 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 4H), 3,55 - 3,38 (m, 6H).

[00417] Etapa 4: 2-(morfolin-4-il)-8-(trimetilstannil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

[00418] A una solución de 8-bromo-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (2,02 g, 6,12 mmol) en 1,4-dioxano (46 mL) bajo una atmósfera de argón se añadió hexametildiestaño (1,52 mL, 7,34 mmol) y tetrakis(trifenilfosfinapaladio (0)) (0,353 g, 0,306 mmol) y se agitó a 95°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se adsorbió en gel de sílice luego se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 120 g Analogix, gradiente de DCM a 5% MeOH en DCM over 25 minutos) para dar el producto (1,90 g, 75%). LCMS: (AA) ES+ 415. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,79 - 7,64 (m, 1H), 6,43 - 6,17 (m, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 4H), 3,56 - 3,36 (m, 6H), 0,31 - 0,01 (m, 9H).

[00419] Etapa 5: 2-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)-4-oxo-

5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-8-il]benzoato de metilo

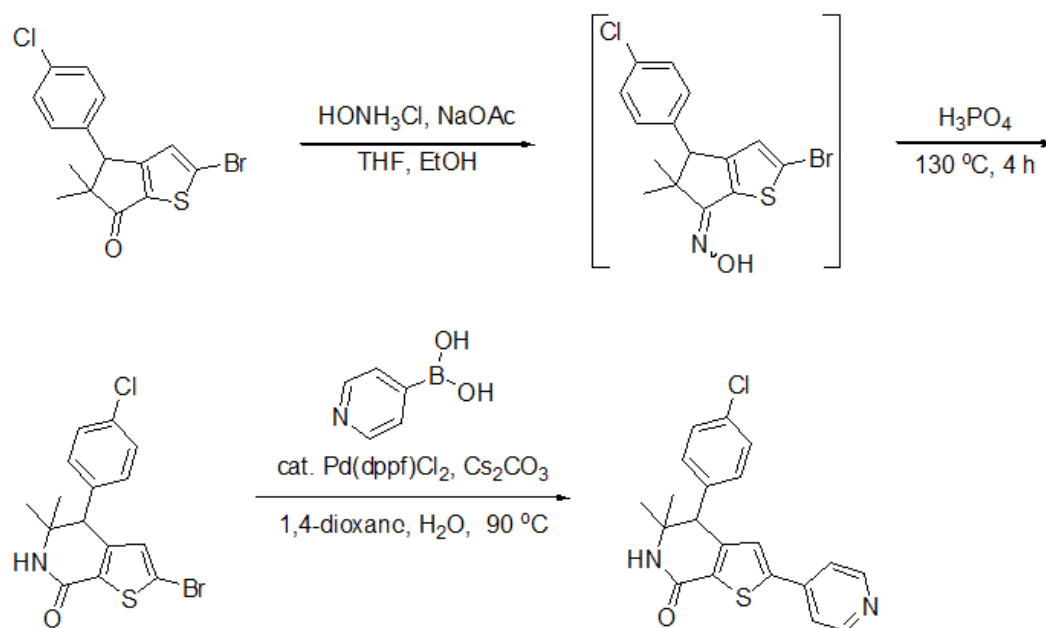
[00420] Una solución de 2-(morfolin-4-il)-8-(trimetilstannil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (0,160 g, 0,386 mmol) y metil-5-bromo-2-clorobenzoato (0,116 g, 0,464 mmol) en DMF (3,74 mL) se purgó con argón y luego se añadieron fluoruro de cesio (0,205 g, 1,35 mmol), yoduro de cobre (I) (0,0184 g, 0,0966 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0446 g, 0,0386 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y un poco del solvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EA. La capa orgánica combinada luego se lavó con agua y salmuera luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 12 g Analogix, gradiente de DCM a 60% de EA en DCM durante 15 minutos) para dar el producto (0,129 g, 80%). LCMS: (AA) ES+ 420, 422. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,05 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 2H), 6,48 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 4H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 4H).

[00421] Etapa 6: 2-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-8-il]benzoato de metilo

[00422] A una solución de 2-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)-4-oxo-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-8-il]benzoato de metilo (0,130 g, 0,310 mmol) en una botella Parr en etanol (8 mL) bajo una atmósfera de argón se añadió hidróxido de paladio (0,073 g, 0,52 mmol). El recipiente se colocó en el aparato Parr y luego el

recipiente se purgó varias veces con argón y se cargó con 60 psi de hidrógeno. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, la reacción estaba incompleta según LC/MS. Se añadió una porción adicional de hidróxido de paladio (0,025 g, 0,18 mmol) y se agitó en el aparato Parr a temperatura ambiente bajo 60 psi de hidrógeno durante 16 horas. Hubo otro progreso por LC/MS pero la reacción todavía estaba incompleta, de modo que se añadió otra porción de hidróxido de paladio (0,025 g, 0,18 mmol) y la agitación se continuó en el aparato Parr a temperatura ambiente bajo 60 psi de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite (celite lavado con metanol), luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (0,070 g, 54%). LCMS: (AA) ES+ 422, 424. ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,97 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 4,51 - 4,28 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,71 - 3,51 (m, 4H), 3,40 - 3,20 (m, 4H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 1H).

[00423] Ejemplo 31: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (compuesto 191)



[00424] Etapa 1: Preparación de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona.

[00425] A un recipiente de base redonda de 50 mL, se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-6-ona (0,277 g, 0,779 mmol) en tetrahidrofurano (4,00 mL, 49,3 mmol) y etanol (4,00 mL, 68,5 mmol). Clorhidrato de hidroxilamina (0,274 g, 3,94 mmol) y acetato de sodio (0,314 g, 3,83 mmol) se añadió y la suspensión amarillenta resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta $50\text{ }^\circ\text{C}$ y se dejó agitar durante 18 horas. La reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5,00 mL). EtOAc (5,00 mL) se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se usó sin ulterior

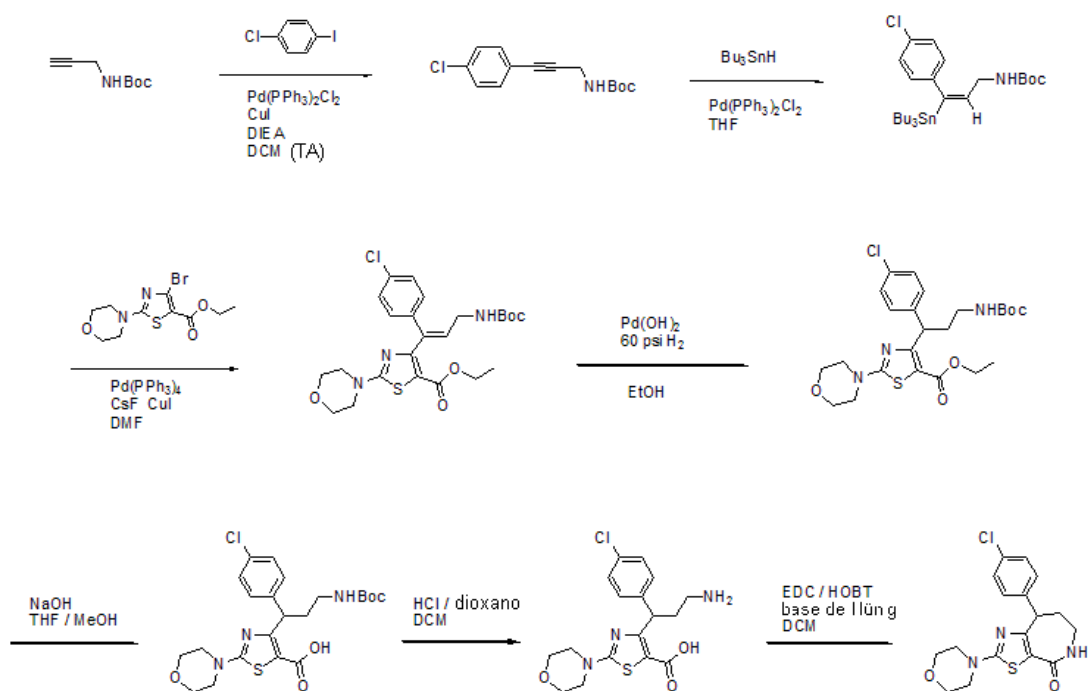
purificación. Un vial de 20 mL se cargó con (6Z)-2-bromo-4-(4-clorofenil)-N-hidroxi-5,5-dimetil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-6-imina cruda. El ácido polifosfórico (4,0 g, 16,67 mmol) se añadió y la mezcla se calentó hasta 130 °C y se dejó bajo agitación durante 4 horas. La reacción negra se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL). La mezcla se alcalinizó a pH 9 por adición de K₂CO₃ (20,0 g) que se añadió en porciones. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y luego se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 12 g Isco, gradiente de 0% a 75% de EtOAc en hexano durante 30 minutos) para obtener el producto (0,0440 g, 14,4%) en forma de un aceite marrón. LC/MS (AA) ES+ 370, 372, 374, 375. ¹H RMN (dmso-d₆, 400 MHz): δ 9,59 (1H, s), 7,40-7,38 (2H, m), 7,21-7,18 (2H, m), 6,29 (1H, s), 1,74 (3H, s), 1,62 (3H, s).

[00426] Etapa 2: Preparación de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona.

[00427] A un vial de 20 mL se añadió una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (0,0440 g, 0,119 mmol) y ácido piridin-4-borónico (0,02726 g, 0,2218 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 mL) y agua (0,300 mL). El carbonato de cesio (0,1160 g, 0,3561 mmol) se añadió seguido de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,0117 g, 0,0142 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se dejó bajo agitación durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de

bicarbonato de sodio (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto (0,0060 g, 13%) en forma de un sólido amarillo. LC/MS (AA) ES+ 369, 371, 373. ^1H RMN ($\text{dms}\text{-d}_6$, 400 MHz): δ 8,59–8,57 (2H, m), 7,91 (1H, s), 7,68–7,66 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,40–7,38 (2H, m), 7,19–7,17 (2H, m), 4,21 (1H, s), 1,36 (3H, s), 0,94 (3H, s).

[00428] Ejemplo 32: Síntesis de 8-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (compuesto 180)



[00429] Etapa 1: [3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]carbamato de ter-butilo

[00430] A una solución de 1-cloro-4-yodobenceno (6,40 g, 26,8 mmol) y N-boc propargilamina (5,00 g, 32,2 mmol) en diclorometano (117 mL) se añadió yoduro de cobre (I) (0,204 g, 1,07 mmol) y cloruro de

bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,754 g, 1,07 mmol). La solución se desgasificó con argón durante 10 minutos, luego N,N-diisopropiletilamina (14,3 mL, 81,9 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó, luego el residuo se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, luego se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna Analogix de 80 g, gradiente de hexanos al 20% de EA en hexanos durante 20 minutos) para dar el producto (5,97 g, 84%). LCMS: (AA) ES+ 210, 212 (fragmentación del grupo Boc). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,47 - 7,39 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 3,97 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

[00431] Etapa 2: [(2E)-3-(4-clorofenil)-3-(tributilstannil)prop-2-en-1-il]carbamato de ter-butilo

[00432] A una solución de [3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-il]carbamato de ter-butilo (5,97 g, 22,5 mmol) en THF (240 mL) bajo una atmósfera de argón se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,788 g, 1,12 mmol) e hidruro de tri-n-butilestano (9,55 mL, 35,5 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 220 g Analogix, gradiente de hexano a 20% de EA en hexano durante 30 minutos) para dar el producto (11,2 g, 90%). LCMS: (AA) ES+ 556, 558. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,37 - 7,31 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 5,83 - 5,60 (m, 1H), 3,60 - 3,37 (m, 2H), 1,44 - 1,36 (m, 6H), 1,34 (m, 9H), 1,26 - 1,15 (m, 6H), 0,89 - 0,77 (m, 15H).

[00433] Etapa 3: 4-[(1E)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-(4-clorofenil)prop-1-en-1-il]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

[00434] Una solución de [(2E)-3-(4-clorofenil)-3-(tributilstannil)prop-2-en-1-il]carbamato de ter-butilo (2,17 g, 3,89 mmol) y 4-bromo-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato (1,50 g, 4,67 mmol) en DMF (38 mL) se purgó con argón, luego se añadieron fluoruro de cesio (2,07 g, 13,6 mmol), yoduro de cobre (I) (0,185 g, 0,973 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,450 g, 0,389 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se evaporó parte del solvente. El residuo se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna Analogix de 80 g, gradiente de hexanos al 40% de EA en hexanos durante 20 minutos) para dar el producto (0,743 g, 38%). LCMS: (AA) ES+ 508, 510. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,45 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,12 - 3,92 (m, 2H), 3,81 - 3,60 (m, 6H), 3,57 - 3,39 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,14 - 1,03 (m, 3H).

[00435] Etapa 4: 4-{3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-(4-clorofenil)propil}-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

[00436] A una solución de 4-[(1E)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-(4-clorofenil)prop-1-en-1-il]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,328 g, 0,646 mmol) en etanol (8 mL) en una botella Parr bajo una atmósfera de argón se añadió hidróxido de paladio

(0,0323 g, 0,230 mmol). El recipiente se purgó varias veces con argón, luego se cargó con hidrógeno hasta 60 psi y rápidamente se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción estaba incompleta según LCMS. Una porción adicional de hidróxido de paladio (0,0300 g, 0,214 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo 60 psi de hidrógeno durante 16 horas. Hubo un progreso según LCMS pero la reacción estaba incompleta, de modo que se añadió otra porción de hidróxido de paladio (0,0300 g, 0,214 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo 60 psi de hidrógeno durante 3 días. La mezcla se filtró a través de celite, el celite se lavó con metanol para extraer todo el producto y el filtrado se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 24 g Analogix, gradiente de hexano a 40% de EA en hexano durante 15 minutos) para dar el producto (0,286 g, 87%). LCMS: (AA) ES+ 510, 512. ¹H RMN (300 MHz, d₄-MeOH) δ: 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,02 (dd, J = 8,9, 6,6 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 4H), 3,61 - 3,45 (m, 4H), 3,02 - 2,85 (m, 2H), 2,42 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[00437] Etapa 5: ácido 4-{3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-(4-clorofenil)propil}-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

[00438] A una solución de 4-{3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-(4-clorofenil)propil}-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,322 g, 0,631 mmol) en THF (7,8 mL) y MeOH (2,6 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio en agua (1 M, 7,76 mL, 7,76 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los solventes se evaporaron y el residuo

se diluyó con agua, luego se añadió solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno hasta alcanzar un pH 7. La mezcla se extrajo dos veces con EA y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el producto (0,321 g, 105%) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: (AA) ES+ 482, 484.

[00439] Etapa 6: clorhidrato de ácido 4-[3-amino-1-(4-clorofenil)propil]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

[00440] A una solución de ácido 4-{3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-(4-clorofenil)propil}-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (0,304 g, 0,631 mmol) en DCM (5,9 mL) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 3,1 mL, 12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo luego se azeotropó con tolueno y se secó al vacío para dar el producto (0,284 g, 108%) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: (AA) ES+ 382, 384.

[00441] Etapa 7: 8-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona

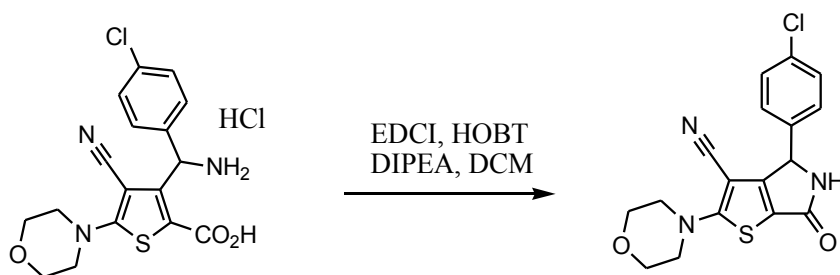
[00442] A una solución de clorhidrato de ácido 4-[3-amino-1-(4-clorofenil)propil]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (0,264 g, 0,631 mmol) en DCM (12,7 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,103 g, 0,763 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,239 g, 1,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,320 mL, 1,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, luego las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua ten salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro luego

se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 12 g Analogix, gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM durante 15 minutos) para dar el producto. El producto racémico luego se separó en enantiómeros en una columna Chiralpak IA de 20x250mm usando una mezcla 70/10/20 de hexano/IPA/EtOH, con un tiempo de retención de 10,4 min para el pico 1 (53 mg, 23%) y 14,5 min para el pico 2 (53 mg, 23%). La configuración absoluta para los enantiómeros es desconocida. LCMS: (AA) ES+ 364, 366. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,95 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,34 (dd, J = 7,1, 5,3 Hz, 1H), 3,64 – 3,57 (m, 4H), 3,31 – 3,24 (m, 4H), 3,14 – 3,01 (m, 2H), 2,28 – 2,13 (m, 1H), 2,04 – 1,84 (m, 1H).

[00443] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 32.

152	LC/MS: (AA) ES+ 371, 373
165	LC/MS: (FA) ES+ 381
167	LC/MS: (AA) ES+ 407, 409
173	LC/MS: (AA) ES+ 398, 400
195	LC/MS: (AA) ES+ 379, 381

Ejemplo 33: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-3-carbonitrilo (compuesto 134)



[00444] Etapa 1: 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-

6-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-3-carbonitrilo

[00445] A una mezcla de ácido 3-[amino(4-clorofenil)metil]-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico•HCl (0,206 g, 0,497 mmol), hidrato de 1-Hidroxibenzotriazol (92,1 mg, 0,601 mmol) y clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (188 mg, 0,981 mmol) en cloruro de metileno seco (10,0 mL, 156 mmol) se añadió N,N-Diisopropiletilamina (0,252 mL, 1,45 mmol). La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La solución de reacción se diluyó con DCM (~ 30 mL), se lavó con agua (3X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se sometió a rotavap para dar un producto crudo. La cromatografía en una columna de gel de sílice usando MeOH/DCM (0/100 a 3/97) dio como resultado un producto racémico (0,138 g, rendimiento del 74,8%).

[00446] Etapa 2: Separación enantiomérica en 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-3-carbonitrilo

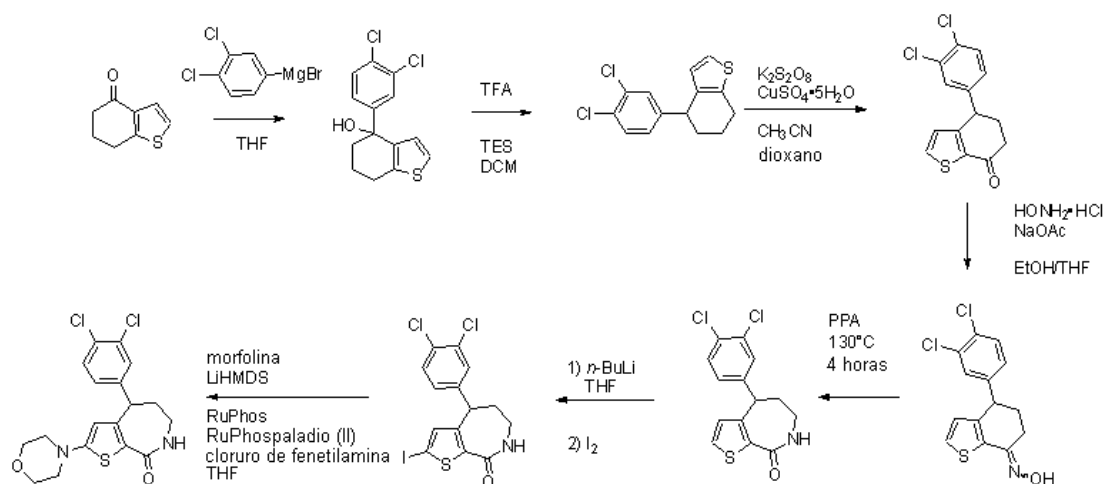
[00447] El 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-3-carbonitrilo racémico se separó en enantiómeros en una columna Chiralpak IA 5 μ 20x250 usando mezcla 70/10/20 de hexano-iPrOH-EtOH, temperatura ambiente. Los tiempos de retención en la misma condición que en una columna de 4,6x250 mm eran de 21,1 min (45,1 mg, 32,7%) y 27,1 min (53,6 mg, 38,4%). La configuración absoluta de los enantiómeros obtenidos era desconocida. LCMS: (FA) ES⁺ 360, 362. ¹H RMN (400 MHz, d-cloroformo) δ : 7,36 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 4H).

[00448] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 33.

[00449]

134	LC/MS: (FA) ES+ 360, 362
169	LC/MS: (FA) ES+ 376
187	LC/MS: (FA) ES+ 392, 394

[00450] Ejemplo 34: Síntesis de **4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (compuesto 185)**



[00451] Etapa 1: **4-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol**

[00452] En un recipiente de base redonda de 500 mL equipado con una barra de agitación se colocó 6,7-dihidro-4-benzo[b]tiofenona (3,17 g, 20,8 mmol) y tetrahidrofurano seco (100 mL, 2000 mmol). La solución resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno mientras se añadía una solución de bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio en tetrahidrofurano (0,50M, 0,0 mL, 25,0 mmol) en una corriente lenta durante ~10 minutos (se observó una ligera exotermia). La reacción se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente, luego se neutralizó por adición lenta de una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla resultante se agitó brevemente, luego el acetato de etilo se añadió y la mezcla se transfirió a un embudo

de separación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución fisiológica, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo en forma de un aceite púrpura. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 120 g RediSep, gradiente de 0% de EA en hexano a 20% de EA en hexano durante 30 minutos) para dar el producto (4,53 g, 73% de rendimiento) en forma de un aceite claro. LCMS: (FA) ES⁺ 281, 283 (producto - H₂O). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,56 - 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,59 - 6,51 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,86 - 5,74 (s, 1H), 2,88 - 2,74 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 3H), 1,74 - 1,59 (m, 1H).

[00453] Etapa 2: 4-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno

[00454] A una solución agitada de 4-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol (4,50 g, 15,0 mmol) en cloruro de metileno (75 mL) se añadieron trietilsilano (11 mL, 69 mmol) y ácido trifluoroacético (12,0 mL, 156 mmol). La solución se volvió anaranjada rojiza pero no se observó exotermia. La reacción se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución anaranjada rojiza resultante de cierto modo fluorescente se concentró en el rotovap. Se añadieron acetato de etilo y agua (~100 ml cada uno), la mezcla se agitó y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ lentamente hasta que la mezcla se volvió básica. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo en forma de un aceite marrón claro. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 80 g RediSep, eluyente de 100% hexano) dio el producto (3,25 g, 76% de rendimiento) en forma de un aceite claro. LCMS: (FA) producto no dio un pico de ionización. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,59 - 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,48 - 6,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,11 - 4,00 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,91 - 2,71 (m, 2H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,91 - 1,62 (m, 3H).

[00455] Etapa 3: 4-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

[00456] 4-(3,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (3,25 g, 11,5 mmol), 1,4-dioxano (93 mL), acetonitrilo (93 mL), agua (100 mL), sulfato de cobre (II) pentahidratado (11,46 g, 45,90 mmol) y persulfato de potasio (12,41 g, 45,90 mmol) se combinaron en un recipiente de base redonda equipado con una barra de agitación. La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante lo cual el color azul de la reacción desapareció para dar una solución marrón clara con un poco de sólido verdoso claro. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se añadieron más sulfato de cobre (II) pentahidratado (11,46 g, 45,90 mmol) y persulfato de potasio (12,41 g, 45,91 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas más. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con una solución de bisulfito de sodio saturado. Una solución saturada de NaHCO_3 se añadió hasta volver básica a la

mezcla, luego el acetato de etilo se añadió, la mezcla bifásica se transfirió a un embudo de separación y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo en forma de un aceite anaranjado oscuro. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 330 g RediSep, gradiente de 0% de EA en hexano a 25% de EA en hexano durante 30 minutos) para dar el producto 1,29 g (38% de rendimiento) de producto en forma de un sólido tostado claro. LCMS: (FA) ES⁺ 297, 299. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,00 - 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,72 - 6,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,32 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,39 - 2,19 (m, 2H).

[00457] Etapa 4: 4-(3,4-diclorofenil)-N-hidroxi-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-imina

[00458] Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con 4-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona (1,29 g, 4,34 mmol), tetrahidrofurano (11,0 mL) y etanol (12,5 mL). La mezcla se agitó y se añadieron acetato de sodio (1,117 g, 13,62 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,9242 g, 13,30 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, dando una solución amarilla clara con mucho precipitado blanco. La reacción se neutralizó en ~75 ml de solución salina con agitación y la mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo (2X). Los extractos se combinaron, se lavaron con solución fisiológica, se secaron sobre sulfato de sodio,

se filtraron y se evaporaron para dar 1,27 g (94% de rendimiento) de producto en forma de polvo amarillo pálido. LCMS: (FA) ES⁺ 312, 314. ¹H RMN indicó que el producto era una mezcla ~3:1 de isómeros de oxima geométricos.

[00459] Etapa 5: 4-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona

[00460] En un recipiente de base redonda de 250 ml equipado con una barra de agitación se colocó 4-(3,4-diclorofenil)-N-hidroxi-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-imina (1,25 g, 4,00 mmol) y ácido polifosfórico (40 g, 200 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 °C bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación durante ~4 horas, dando una mezcla marrón oscura. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se añadieron agua y acetato de etilo. La mezcla se agitó brevemente, luego se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se separó, luego la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo en forma de un aceite marrón. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 120 g RediSep, gradiente de 0% de acetato de etilo en diclorometano a 90% de acetato de etilo en diclorometano durante 20 minutos) para dar el producto 1,08 g (86% de rendimiento) en forma de un sólido tostado claro. LCMS: (FA) ES⁺ 312, 314. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,24 - 8,12 (s, 1H), 7,65 - 7,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,64 - 6,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,42 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 3,25 - 3,03 (m, 2H), 2,34 - 2,18 (m, 1H), 2,10 -

1,95 (m, 1H).

[00461] Etapa 6: 4-(3,4-diclorofenil)-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona

[00462] A una solución agitada de 4-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (1,05 g, 3,36 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a -78°C se añadió una solución de *n*-butil-litio en hexano (2,5 M, 6,73 mL, 16,82 mmol) en gotas rápidas bajo una atmósfera de argón. La solución de reacción se volvió púrpura después de haber añadido ~2 ml y se volvió intensamente púrpura al final de la adición. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego se añadió yodo (7,95 g, 31,3 mmol) como un sólido en una única porción con buena agitación -el color púrpura se neutralizó instantáneamente para dar una mezcla marrón rojiza. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 5 minutos, luego se retiró el baño de hielo seco/acetona y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante una hora. Una solución saturada de bisulfato de sodio (150 mL) se añadió a la mezcla de reacción con buena agitación - la mayor parte del color se aclaró para dar una mezcla de color amarillo limón. El acetato de etilo se añadió y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución fisiológica, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo en forma de un sólido anaranjado claro. El producto crudo se agitó con DCM - la mayoría de los sólidos no se disolvieron. La mezcla se sonicó bien, se diluyó con éster *t*-butilmetílico y el precipitado blanco se aisló en un túnel de frita. Se lavó con TBME adicional y se secó al

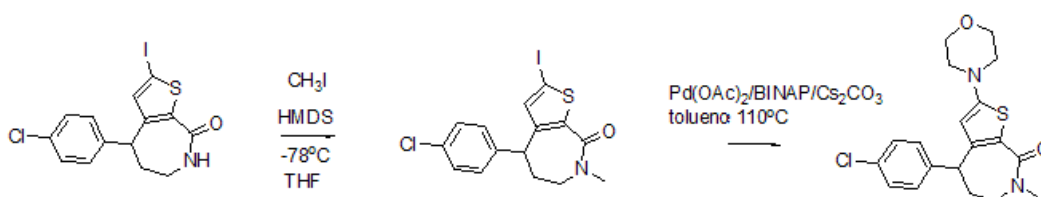
aire para dar 787 mg de producto en forma de un polvo blanco. El filtrado se evaporó para dar un residuo anaranjado que se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 80 g RediSep, gradiente de 0% de acetato de etilo en hexano a 100% de acetato de etilo en hexano durante 30 minutos) para dar 440 mg de producto adicional en forma de un sólido blanco. Rendimiento total 1,227 g (83% de rendimiento). LCMS: (FA) ES⁺ 438, 440. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,27 - 8,20 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,81 - 6,75 (s, 1H), 4,51 - 4,41 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 3,22 - 3,05 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, J = 7,9 Hz, 1H).

[00463] Etapa 7: 4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona

[00464] Cloruro de RuPhospaladio (II) fenetilamina (37,01 mg, 0,05079 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (23,70 mg, 0,05079 mmol), 4-(3,4-diclorofenil)-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (445,0 mg, 1,016 mmol) y tetrahidrofurano se combinaron en un recipiente de base redonda equipado con una barra de agitación. El recipiente se selló con un septo, luego se evacuó y se rellenó tres veces con argón. La morfolina (155 uL, 1,78 mmol) se añadió por medio de una jeringa (todos los sólidos se disolvieron para dar una solución clara amarilla pálida) seguido de una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (1,0 M, 2,23 mL, 2,23 mmol). La reacción sellada se agitó vigorosamente a 40 °C. Después de calentar durante 2 horas, la reacción era de un color anaranjado rojizo claro. La reacción se calentó durante otra hora a 50 °C, luego se enfrió hasta temperatura

ambiente y se neutralizó en solución fisiológica. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X), los extractos se combinaron, se lavaron con solución fisiológica, se secaron y se filtraron para dar un producto crudo en forma de un semisólido anaranjado pálido que se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 80 g RediSep, gradiente de 0% de acetato de etilo en diclorometano a 100% de acetato de etilo en diclorometano durante 12,5 minutos) para dar el producto de 89 mg (22% de rendimiento) en forma de un polvo amarillo pálido. LCMS: (FA) ES+ 397, 399. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,86 – 7,73 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 – 7,01 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,66 – 5,56 (s, 1H), 4,40 – 4,28 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 3,73 – 3,58 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,16 – 3,04 (m, 2H), 3,05 – 2,95 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,26 – 2,10 (m, 1H), 2,06 – 1,87 (m, 1H).

[00465] Ejemplo 35: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-7-metil-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (compuesto 141)



[00466] Etapa 1, Preparación de 4-(4-clorofenil)-2-yodo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona.

[00467] A una solución de 4-(4-clorofenil)-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (95,0 mg, 0,235 mmol, preparada de modo análogo a lo descrito en el Ejemplo 33) en tetrahidrofurano (8,6 mL) a -78°C bajo

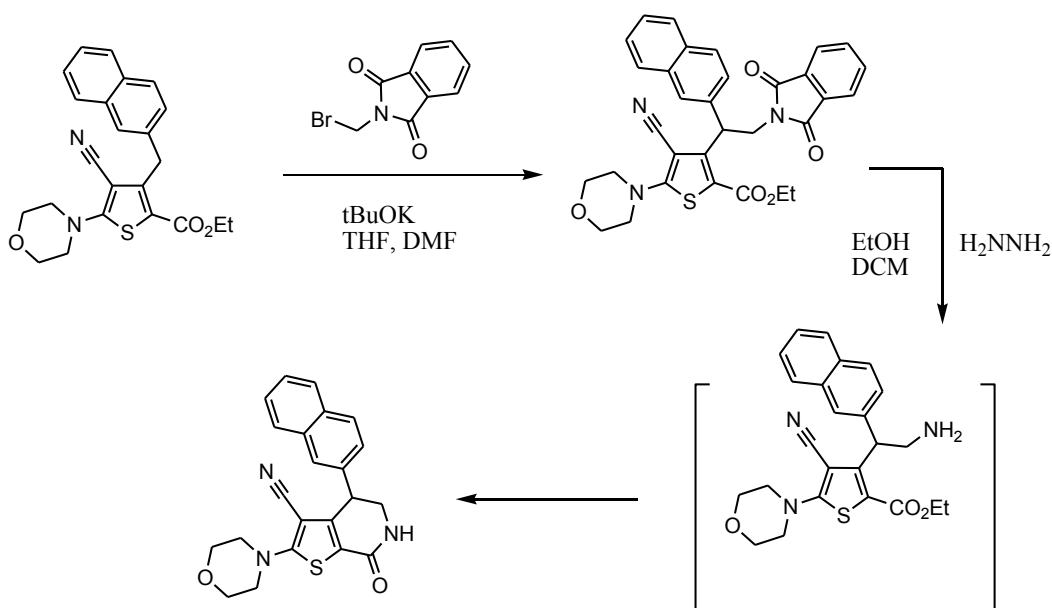
una atmósfera de argón se añadió LiHMDS en hexano (1 M, 0,259 mL, 0,259 mmol). Después de agitar, a -78 °C durante 5 min, el yoduro de metilo (0,293 mL, 4,70 mmol) se añadió y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se neutralizó con solución saturada acuosa de NH₄Cl, las sustancias volátiles se eliminaron y el residuo obtenido se purificó por gel de sílice cromatografía en columna (elución con 0-50% EA/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (52,8 mg, 53% de rendimiento). LCMS: (FA) ES⁺ 417/419. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,36 (dt, *J* = 30,3, 15,3 Hz, 1H), 3,59 - 3,34 (m, 2H), 3,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 2,38 - 2,15 (m, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 1H).

[00468] Etapa 2, Preparación de 4-(4-clorofenil)-7-metil-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona.

[00469] A una mezcla de 4-(4-clorofenil)-2-yodo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (45,6 mg, 0,109 mmol), 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfina) (2,080 mg, 0,0033 mmol), dicarbonato de cesio (51,4 mg, 0,158 mmol) en tolueno (0,4 mL) se añadió morfolina (0,01 mL, 0,1 mmol) y se purgó con N₂ tres veces. A esa mezcla se añadió bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (0,96 mg, 0,0017 mmol) y la atmósfera se purgó nuevamente con N₂, luego la mezcla se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo (2 mL) y agua (2 mL). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x5 mL). Las

capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,4 mg, 17,9% de rendimiento). LCMS: (FA) ES^+ , 376,9/378,8. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,38 – 4,16 (m, 1H), 3,76 – 3,53 (m, 4H), 3,38 (dd, $J = 16,9, 11,5$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,06 – 2,98 (m, 4H), 2,26 (dd, $J = 13,8, 7,0$ Hz, 1H), 2,10 – 1,77 (m, 1H).

[00470] Ejemplo 36: 2-(morfolin-4-il)-4-(2-naftil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carbonitrilo (compuesto 135)



[00471] Etapa 1: 4-ciano-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-(2-naftil)etil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo

[00472] Un vial seco de 40 mL cargado con una mezcla de ter-butóxido de potasio (0,110 g, 0,984 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,0 mL) se enfrió hasta -50°C con un baño de acetonitrilo-hielo seco bajo nitrógeno. Al vial se añadió una suspensión de 4-ciano-5-morfolin-4-il-

3-(2-naftilmetil)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,492 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,0 mL) gota a gota. Después de 10 min de agitación de la solución negra resultante, se añadió una solución de N-bromometilftalimida (0,142 g, 0,590 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,0 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a -52°C ~ -45°C durante 90 min. La reacción se neutralizó con ácido acético (0,084 mL, 1,5 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua (~ 30 mL) y el sólido amarillo pálido resultante se recolectó por filtración. El sólido crudo se disolvió en DCM (30 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación en columna de gel de sílice (gradiente continuo de EtOAc/hexano 0~50%) dio como resultado el producto del título (0,126 g, rendimiento del 45,3%). LCMS: (FA) ES⁺ 566. ¹H RMN (400 MHz, d-cloroformo) δ: 7,95 (s, 1H), 7,90-7,75 (m, 5H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 6,03 (m, 1H), 4,87-4,73 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,82-3,75 (m, 4H), 3,51-3,42 (m, 4H), 1,20-1,13 (m, 3H).

[00473] Etapa 2: 2-(morfolin-4-il)-4-(2-naftil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carbonitrilo

[00474] A una solución de 4-ciano-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-(2-naftil)etil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,126 g, 0,223 mmol) en etanol (4,0 mL) y el cloruro de metileno (1,0 mL) se añadió hidrazina (23,3 mg, 0,727 mmol). Después de 40 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió hidrazina (25 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 22 h. La mezcla se filtró y se concentró. La purificación en una columna de gel de sílice (gradiente continuo de MeOH/DCM 0-20%) para obtener un producto sólido blanco (0,0672 g, rendimiento

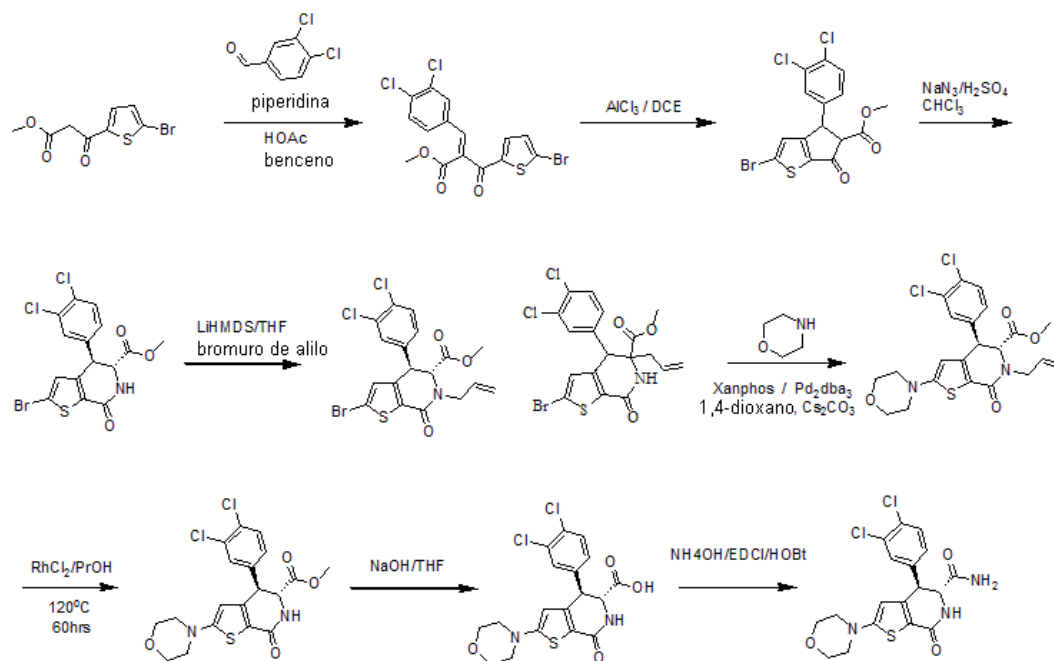
del 77,1%). LCMS: (FA) ES⁺ 390. ¹H RMN (400 MHz, d-cloroformo) δ: 7,86 – 7,71 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 4H), 3,62 (ddd, J = 12,5, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 3,59 – 3,51 (m, 4H).

[00475] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 36.

124	LC/MS: (FA) ES+ 350, 352
135	LC/MS: (FA) ES+ 390
149	LC/MS: (FA) ES+ 374, 376
159	LC/MS: (FA) ES+ 408, 410
179	LC/MS: (FA) ES+ 372
189	LC/MS: (FA) ES+ 367
190	LC/MS: (FA) ES+ 388, 390
194	LC/MS: (FA) ES+ 363, 365
205	LC/MS: (FA) ES+ 363, 365

[00476]

[00477] Ejemplo 37: Síntesis de rel-(4R,5R)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida (compuesto 146)



[00478] Etapa 1: (2Z)-2-[(5-bromo-2-tienil)carbonil]-3-(3,4-diclorofenil)acrilato de metilo

[00479] A un vial de base redonda de 250 mL se añadió una solución de 3-(5-bromo-2-tienil)-3-oxopropanoato de metilo (25,11 g, 95,44 mmol), 3,4-dicloro-benzaldehído (21,71 g, 124,1 mmol) y piperidina (0,944 mL, 9,54 mmol) en benceno anhidro (682 mL). Ácido acético (3,80 mL, 66,8 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se equipó con una trampa de Dean-Stark. El baño de aceite se calentó hasta 110 °C y la reacción se agitó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se cargó en seco con gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el producto en forma de un aceite amarillo (36,7g, 91,6%). LCMS: (AA) ES+: 421. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,83 (s, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,34 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

[00480] Etapa 2: 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-

5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-carboxilato de metilo

[00481] Una mezcla de (2Z)-2-[(5-bromo-2-tienil)carbonil]-3-(3,4-diclorofenil)acrilato de metilo (36,64 g, 87,22 mmol) y tricloruro de aluminio (14,0 g, 105 mmol) en 1,2-dicloroetano (687,2 mL) se calentó a 80 °C bajo argón durante la noche. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y el agua (20,4 mL) se añadió. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se cargó en seco en gel de sílice. Se purificó en dos columnas ISCO, 400 g, EtOAc en hex, 0-80% para dar el producto en forma de un sólido amarillo (31,6 g, 81,3%). LCMS: (AA) ES-: 417, 419. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 4,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[00482] Etapa 3: 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2, 3-c]piridin-5-carboxilato de metilo

[00483] A una mezcla de ácido sulfúrico (5,01 mL, 94,0 mmol) y cloroformo (49,6 mL, 6,20E2 mmol) se añadió 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-carboxilato de metilo (5,01 g, 11,9 mmol) seguido de azida sódica (3,72 g, 57,2 mmol) en pequeñas porciones durante 3 h con agitación vigorosa a 15 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con hielo, se alcalinizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con salmuera, seguido de solución de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó y se evaporó para obtener un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener producto en forma de un sólido blanquecino

(2,50 g, 48,2%). LCMS: (AA) ES+: 435, 437, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,92 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

[00484] Etapa 4: 6-alil-2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo y 5-alil-2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo

[00485] A una solución de 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (0,320 g, 0,735 mmol) en tetrahidrofurano (19 mL, 230 mmol) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,103 mmol, 1,103 mmol) en tetrahidrofurano (0,956 mL, 11,8 mmol) a -78 °C bajo argón. La mezcla se agitó durante 30 min antes de añadir bromuro de alilo (1,27 mL, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se neutralizó por adición de NH₄Cl sat. y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener **6-alil-2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2, 3-c]piridin-5-carboxilato de metilo**, la primera fracción, en forma de un sólido blanco (58 mg, 16%). LCMS: (AA) ES-: 474, 476, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (dd, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,87 (dt, J = 9,8, 4,9 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,36 - 5,23 (m, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 2H), 4,71 (ddt, J = 15,2, 5,2, 1,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 1H).

[00486] 5-alil-2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-7-oxo-

4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo, la segunda fracción, se obtuvo en forma de un sólido blanco (119 mg, 34%). LCMS: (AA) ES+: 476, 478, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,65 (ddt, J = 17,3, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,14 (ddd, J = 18,2, 13,5, 1,2 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,75 (ddd, J = 61,1, 13,6, 7,4 Hz, 2H).

[00487] Etapa 5: 6-alil-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (compuesto 166)

[00488] Una mezcla de 6-alil-2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (0,63 g, 1,3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (64,7 mg, 0,0706 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (80,7 mg, 0,139 mmol) y carbonato de cesio (1,30 g, 3,98 mmol) se evacuó y se cargó con argón, seguido de la adición de 1,4-dioxano (37 mL) y morfolina (0,347 mL, 3,98 mmol). La mezcla se calentó en un tubo de microondas sellado a 100 °C durante 10 h. La mezcla se cargó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía para obtener el producto en forma de un sólido blanco (0,398 g, 62%). LCMS: (AA) ES+: 481, 483, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 2H), 4,78 (dd, J = 15,2, 4,9 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,12 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 4H), 3,73 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 12,0, 7,1 Hz, 4H).

[00489] Etapa 6: rel-(4R,5R)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-

c]piridin-5-carboxilato de metilo (compuesto 127)

[00490] Una mezcla de rel-(4R,5R)-6-alil-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (0,344 g, 0,714 mmol) y cloruro de rodio (III) (22,2 mg, 0,106 mmol) en 1-propanol (9,0 mL) se calentó en un tubo sellado bajo argón a 120 °C durante 50 h. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el producto en forma de un sólido blanco (0,278 g, 88%). LCMS: (AA), ES+: 441, 443, 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,59 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,20-4,19 (m, 1H), 3,81 - 3. 79 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,20 - 3,18 (m, 4H).

[00491] Etapa 7: ácido rel-(4R,5R)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico (compuesto 142)

[00492] Una mezcla de rel-(4R,5R)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (274,0 mg, 0,6208 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 mL) e hidróxido de sodio (4,50 mmol, 4,50 mmol) en agua (4,50 g) se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla se acidificó por HCl 1 N y el precipitado se recolectó como producto puro (0,250 g, 94%). LCMS: (AA), ES+: 425, 427.

[00493] Etapa 8: rel-(4R,5R)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida

[00494] A una mezcla de ácido rel-(4R,5R)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-

tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico (0,100 g, 0,234 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,090 g, 0,47 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,072 g, 0,47 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se añadió una solución de hidróxido de amonio al 33% en agua (0,40 mL, 4,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. La purificación final por HPLC dio como resultado el producto en forma de un sólido blanco. LCMS: (AA), ES+: 426, 428, 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,37 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,96 (dd, J = 4,3, 2,2 Hz, 1H), 3,73 - 3,63 (m, 4H), 3,12 (d, J = 5,6 Hz, 4H).

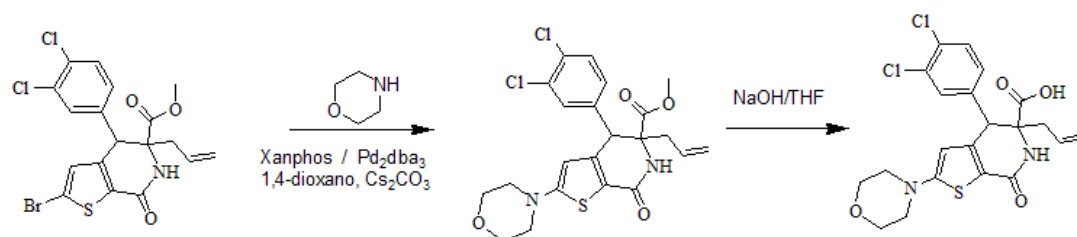
[00495] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 37.

[00496]

123	LC/MS: (AA) ES+ 406, 408
125	LC/MS: (AA) ES+ 420, 422
126	LC/MS: (FA) ES+ 393, 395
132	LC/MS: (AA) ES+ 440, 442, 444
136	LC/MS: (FA) ES+ 436, 438
153	LC/MS: (AA) ES+ 436, 438
157	LC/MS: (AA) ES+ 406, 408
162	LC/MS: (AA) ES+ 434, 436
168	LC/MS: (AA) ES+ 404, 406
170	LC/MS: (AA) ES+ 450, 452
177	LC/MS: (FA) ES+ 450, 452
197	LC/MS: (AA) ES+ 420, 422
200	LC/MS: (AA) ES+ 450, 452

203	LC/MS: (AA) ES+ 420, 422
204	LC/MS: (AA) ES+ 436, 438
212	LC/MS: (AA) ES+ 406, 408

[00497] Ejemplo 38: Síntesis de ácido 5-alil-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2, 3-c]piridin-5-carboxílico (compuesto 196)



[00498] Etapa 1: 5-alil-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (compuesto 154)

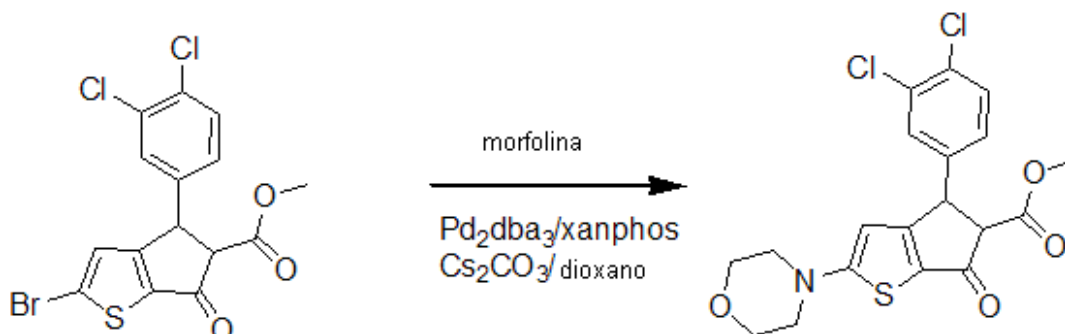
[00499] Una mezcla de 5-alil-2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (0,51 g, 1,1 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (98,3 mg, 0,107 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (124 mg, 0,215 mmol) y carbonato de cesio (1,29 g, 3,97 mmol) se evacuó y se cargó con argón, seguido de la adición de 1,4-dioxano (12 mL) y morfolina (0,281 mL, 3,22 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla luego se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. La purificación final por HPLC dio como resultado un producto puro en forma de un sólido blanco (0,136 g, 26%). LCMS (AA) ES+: 482, 484. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,70 (dt, J

= 17,0, 7,2 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,66 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,19 - 3,05 (m, 4H), 2,68 (ddd, J = 31,0, 13,9, 7,4 Hz, 2H).

[00500] Etapa 2: ácido 5-alil-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico

[00501] Una mezcla de 5-alil-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (0,118 g, 0,245 mmol), metanol (2,0 mL), tetrahidrofurano (2,0 mL) y una solución de 1,0 M hidróxido de sodio en agua (1,50 mL, 1,50 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más metanol (2,0 mL) e hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1,50 mL, 1,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se concentró para eliminar la mayor parte de los solventes volátiles y luego se acidificó por HCl 1 M. El precipitado se recolectó y se secó al aire para obtener el producto crudo. La purificación final por HPLC dio como resultado un producto puro en forma de un sólido blanco (43,3 mg, 23%). LCMS (FA) ES+: 467, 469. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,74 - 5,63 (m, 1H), 4,99-4,89 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,68 (br s, 4H), 3,12 (br s, 4H), 2,54-2,50 (m, 2H, superpuesto con pico de DMSO).

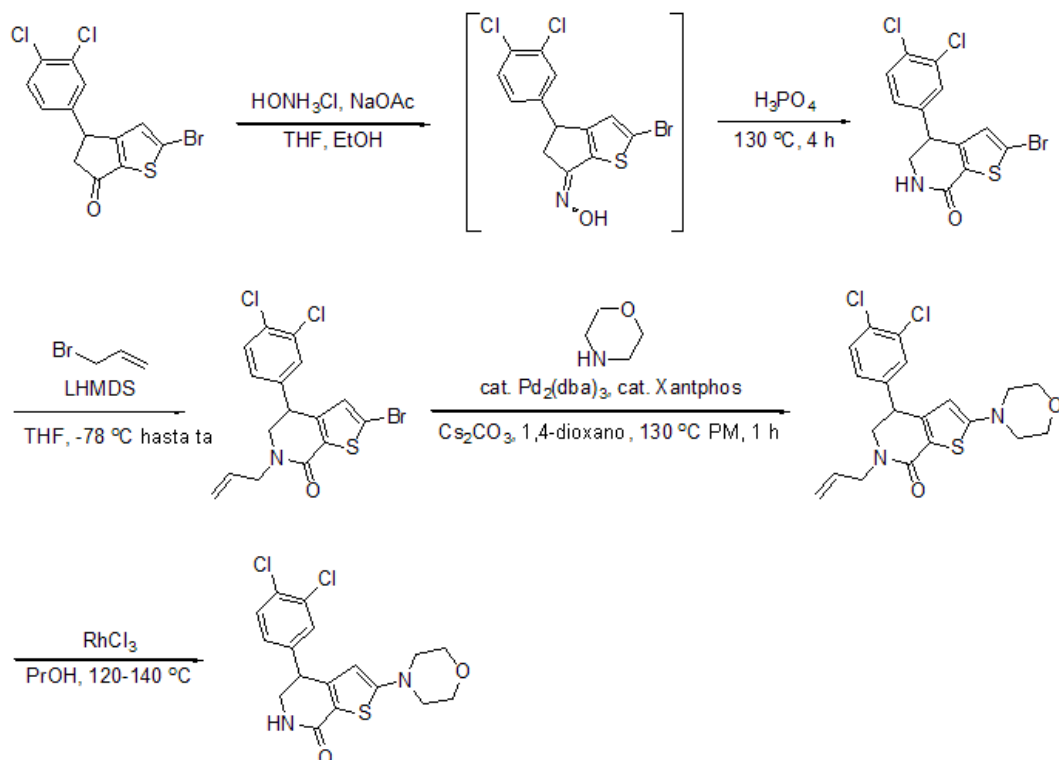
[00502] Ejemplo 39: Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-carboxilato de metilo (compuesto 139)



[00503] Una mezcla de 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,59 mmol), morfolina (0,26 g, 2,94 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (26,9 mg, 0,03 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (34,0 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (0,58 g, 1,76 mmol) en 1,4-dioxano (5,96 mL) se calentó a 80 °C bajo argón durante 3 h. Y la temperatura se elevó hasta 100 °C y se mantuvo durante la noche. La mezcla se cargó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (cartucho de 12 g, gradiente de hexanos al 60% de EtOAc en hexanos) y luego HPLC preparativa para obtener el producto en forma de un sólido blanco (0,8 mg, 0,3%). LCMS: (FA) ES+ 426, 428, 430. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 7H), 3,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,35-3,26 (m, 4H).

[00504]

[00505] Ejemplo 40: Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-2-morfolino-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (compuesto 176)



[00506] Etapa 1, Preparación de 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona.

[00507] 2-Bromo-4-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-6-ona (0,65 g, 1,79 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5,00 mL, 61,6 mmol) y etanol (5,00 mL, 85,6 mmol). Clorhidrato de hidroxilamina (0,63 g, 9,02 mmol) y acetato de sodio (0,72 g, 8,77 mmol) se añadieron y la suspensión amarilla resultante se dejó bajo agitación durante 18 horas. La reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10,0 mL). EtOAc (5,00 mL) se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10,0 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material amarillo claro se usó sin ulterior purificación. Una mezcla de (6Z)-2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-N-hidrox-4,5-dihidro-

6H-ciclopenta[b]tiofen-6-imina cruda y ácido polifosfórico (5,00 g, 20,8 mmol) se calentó hasta 130 °C y se dejó bajo agitación durante 2,5 horas. La reacción negra se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (10,0 mL). La mezcla se alcalinizó a pH 9 por adición de K₂CO₃ (15,0 g) que se añadió en porciones. La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 mL x3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por gel de sílice cromatografía en columna (cartucho de 24 g, gradiente de hexanos al 75% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto (0,27 g, 36% dos etapas) en forma de un sólido marrón. LCMS (AA): ES⁻ 374, 376, 378, 380. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,91 (br s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz 1H), 7,16 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz 1H), 7,07 (s, 1H), 4,37 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J = 12,8, 5,6, 2,8 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 12,8, 5,6, 2,8 Hz, 1H).

[00508] Etapa 2, Preparación de 6-alil-2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona.

[00509] Una solución de 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (0,27 g, 0,72 mmol) en anhidro tetrahidrofurano (3,00 mL) se enfrió hasta -78 °C. Una solución de 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (0,87 mL, 0,87 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó bajo agitación a -78 °C durante 30 minutos. El bromuro de alilo (0,12 mL, 1,44 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 18 horas. La reacción se

neutralizó por adición de una solución de cloruro de amonio saturado acuoso (2,00 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por gel de sílice cromatografía en columna (cartucho de 24 g, gradiente de hexanos al 50% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto deseado (0,29 g, 87%) en forma de un aceite anaranjado. LCMS (AA): ES- 414, 416, 418, 420. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 2H), 4,78 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,03-3,87 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H).

[00510] Etapa 3, Preparación de 6-alil-4-(3,4-diclorofenil)-2-morfolino-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona.

[00511] Una solución de 6-alil-2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (0,02 g, 0,05 mmol) y morfolina (0,01 mL, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 mL) se desgasificó bajo nitrógeno durante 10 min. El carbonato de cesio (72,7 mg, 0,22 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (8,32 mg, 0,01 mmol) se añadió seguido de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0048 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 140 °C durante 1 hora por irradiación de microondas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10,0 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por gel

de sílice cromatografía en columna (cartucho de 4 g, gradiente de hexanos al 100% de EtOAc) para obtener el producto (22,9 mg, 68%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (AA): ES+ 423, 425, 427. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,66-5,59 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 2H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 5H), 3,70-3,45 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 4H).

Etapas 4, Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-2-morfolino-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona.

[00512] Una solución de 6-alil-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (0,26 g, 0,60 mmol) en 1-propanol (10,0 mL, 134 mmol) se desgasificó durante 10 minutos. El cloruro de rodio (III) (87,0 mg g, 0,41 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C. Después de 18 horas, se añadió cloruro de rodio (III) (59,6 mg g) y la mezcla se agitó durante 18 horas más. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de una solución de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10,0 mL) y se extrajo con EtOAc (20,0 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por gel de sílice cromatografía en columna (cartucho de 12 g, gradiente de hexanos al 100% de EtOAc para obtener el producto puro (114 mg g, 49%) en forma de un sólido blanco. La mezcla racémica purificada se separó en enantiómeros en una columna Chiralpak IA 4,6x250 usando 70/15/15/01% de hexano/IPA/EtOH/DEA, 1,0 mL/minuto durante 40 minutos. Pico uno (13,8 mg, 43,7%) se recolectó con tiempo de retención de 14,9 min y pico dos (14,8 mg, 46,9%) se

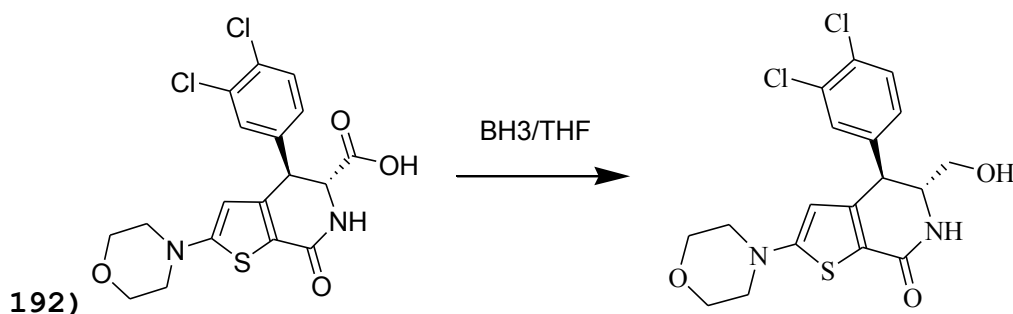
recolectó con tiempo de retención de 21,5 min, ambos en forma de un sólido blanco. La configuración absoluta de los enantiómeros obtenidos es desconocida. LCMS (AA): ES+ 383, 385, 387, 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,19 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,69-3,63 (m, 5H), 3,37 (ddd, J = 12,4, 6,0, 3,2 Hz, 1H), 3,13-3,11 (m, 4H).

[00513] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 40.

128	LC/MS: (AA) ES+ 349, 351
208	LC/MS: (AA) ES+ 383, 385, 387
211	LC/MS: (AA) ES+ 349, 351

[00514]

[00515] **Ejemplo 41: Síntesis de rel-(4R,5R)-4-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (compuesto**



[00516] Un recipiente se cargó con ácido rel-(4R,5R)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico (0,100 g, 0,234 mmol) y el borano en THF (1 M, 2,34 mmol, 2,34 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de metanol y luego se purificó usando HPLC preparativa para obtener el producto en forma de un sólido blanco (25,7 mg, 26,3%). LCMS (AA) ES+:

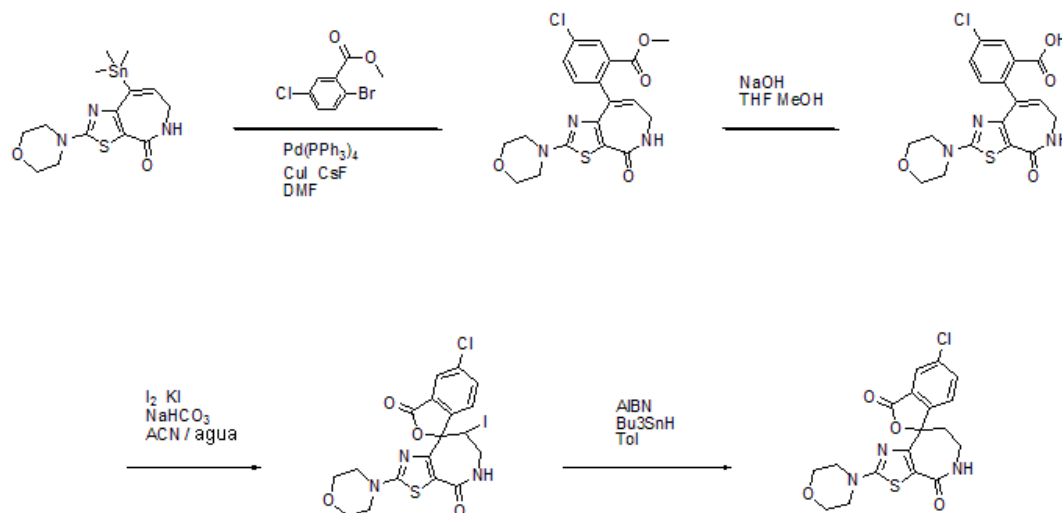
413,4, 415,4, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 4H), 3,18 – 3,11 (m, 4H).

[00517] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 41.

133	LC/MS: (AA) ES+ 379, 381
------------	--------------------------

[00518]

[00519] Ejemplo 42: Síntesis de 5-cloro-2'-(morfolin-4-il)-6',7'-dihidro-3H-espiro[2-benzofuran-1,8'-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepine]-3,4' (5'H)-diona (compuesto 172)



[00520] Etapa 1: 5-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-4-oxo-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-8-il]benzoato de metilo

[00521] Una solución de 2-(morfolin-4-il)-8-(trimetilstannil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona (0,160 g, 0,386 mmol) y 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (0,116 g, 0,464 mmol) en DMF (3,74 mL) se purgó con argón, luego se añadió fluoruro de cesio (0,205 g, 1,35 mmol), yoduro de cobre (I) (0,0184

g, 0,0966 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,0446 g, 0,0386 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se evaporó un poco del solvente. El residuo se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EA. La capa orgánica combinada luego se lavó con agua y salmuera luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 24 g Analogix, gradiente de DCM de 5% MeOH en DCM durante 20 minutos) para dar el producto (0,129 g, 80%). LCMS: (AA) ES+ 420, 422. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,95 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 6H), 3,47 (s, 3H), 3,30 - 3,25 (m, 4H).

[00522] Etapa 2: ácido 5-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-4-oxo-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-8-il]benzoico

[00523] A una solución de 5-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-4-oxo-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-8-il]benzoato de metilo (0,125 g, 0,298 mmol) en THF (3,7 mL) y MeOH (1,2 mL) se añadió una solución de hidróxido 1 M de sodio en agua (3,66 mL, 3,66 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se diluyó con agua y luego se añadió solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno hasta alcanzar pH 7. Se extrajo dos veces con EA y la capa orgánica combinada luego se lavó con salmuera luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto (0,100 g, 83%) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: (AA) ES+ 406, 408. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 12,79 (s, 1H),

7,86 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 6H), 3,30 - 3,26 (m, 4H).

[00524] Etapa 3: 5-cloro-7'-yodo-2'-(morfolin-4-il)-6',7'-dihidro-3H-espiro[2-benzofuran-1,8'-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepine]-3,4' (5'H)-diona

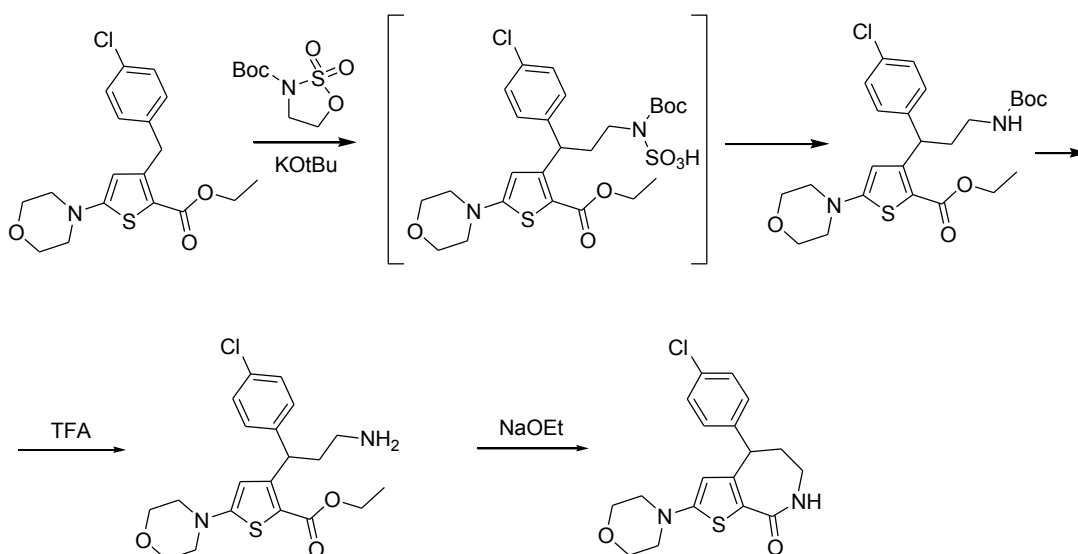
[00525] Ácido 5-cloro-2-[2-(morfolin-4-il)-4-oxo-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepin-8-il]benzoico (0,0500 g, 0,123 mmol) se disolvió en acetonitrilo (0,50 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2,5 mL), luego se añadió una solución de yoduro de potasio (0,102 g, 0,616 mmol) y yodo (0,0406 g, 0,160 mmol) en agua (1,0 mL) gota a gota y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EA y solución acuosa al 15% de tiosulfato de sodio y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EA. La capa orgánica combinada luego se lavó con agua y salmuera luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 12 g Analogix, gradiente de DCM a 60% de EA en DCM durante 15 minutos) para dar el producto (0,0540 g, 82%). LCMS: (AA) ES+ 532, 534. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,44 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,07 - 7,90 (m, 1H), 7,92 - 7,72 (m, 2H), 5,12 - 4,91 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 4H), 3,23 - 3,08 (m, 4H).

[00526] Etapa 4: 5-cloro-2'-(morfolin-4-il)-6',7'-dihidro-3H-espiro[2-benzofuran-1,8'-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepine]-3,4' (5'H)-diona

[00527] Una solución de 5-cloro-7'-yodo-2'-

(morfolin-4-il)-6',7'-dihidro-3H-espiro[2-benzofuran-1,8'-[1,3]tiazolo[5,4-c]azepine]-3,4'(5'H)-diona (0,0430 g, 0,0809 mmol) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,000664 g, 0,00404 mmol) en tolueno (2,0 mL) se calentó a 80 °C durante 10 minutos, luego se añadió hidruro de tri-n-butilestaño (0,0644 mL, 0,239 mmol) gota a gota. La solución se agitó a 80 °C durante 16 horas. La reacción estaba incompleta según LCMS y TLC, de modo que se añadió más 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (2 mg) e hidruro de tri-n-butilestaño (0,050 mL) y se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (0,0100 g, 31%). LCMS: (AA) ES+ 406, 408. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,50 - 8,28 (m, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 4H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,23 - 3,06 (m, 4H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H).

[00528] Ejemplo 43: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (compuesto 201)



[00529] Etapa 1: 3-{3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-

(4-clorofenil)propil}-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo

[00530] Los vidrios se calentaron en la llama antes de usar. Una solución de 3-(4-clorobenzil)-5-morfolin-4-iltiofen-2-carboxilato de etilo (0,872 g, 2,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (16,0 mL) y tetrahidrofurano (4,00 mL) se enfrió hasta -78 °C con agitación vigorosa. La solución se evacuó a alto vacío y se purgó con argón (x4). Se añadió 1,00 M de hexametildisilazano de sodio en tetrahidrofurano (2,62 mL, 2,62 mmol); la solución se volvió de color púrpura profundo. La mezcla se agitó a -78 °C bajo argón durante 10 min. Una solución de 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazolidine-3-carboxilato de terbutilo (1,06 g, 4,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,00 mL) se añadió gota a gota durante ~1 min. La solución se volvió de color rojo claro y luego ligeramente verde oscuro en ~1 min. En 15 min, la reacción se calentó hasta 0 °C y luego en 1 h, se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 15 min de agitación a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó y se distribuyó entre solución saturada de NH₄Cl y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc(x2). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa al 10% de LiCl (x2) y salmuera, se secó y se concentró. La purificación en una columna de gel de sílice (gradiente continuo de 5% de EtOAc/hexanos a 25% de EtOAc/hexanos durante 30 min) dio 776 mg de 3-{3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-(4-clorofenil)propil}-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (64% de rendimiento) y 303 mg de 3-(4-clorobenzil)-5-morfolin-4-iltiofen-2-carboxilato de etilo sin reaccionar (35% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 510, 512; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 - 7,21 (s, 4H), 5,88 - 5,82 (s, 1H), 5,21 - 5,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,06 - 4,94 (s, 1H), 4,34 -

4,22 (qd, $J = 7,1, 2,8$ Hz, 2H), 3,83 - 3,73 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,29 - 3,19 (s, 1H), 3,22 - 3,12 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,12 - 2,06 (s, 1H), 1,47 - 1,41 (s, 9H), 1,36 - 1,31 (m, 3H).

[00531] Etapa 2: 3-[3-amino-1-(4-clorofenil)propil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo•TFA

[00532] A la solución de 3-{3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-(4-clorofenil)propil}-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (821 mg, 1,61 mmol) en cloruro de metileno (20,0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2,00 mL, 26,0 mmol) a temperatura ambiente. La solución se oscureció. En 1 h, la solución se concentró. Se aisló sal de 3-[3-amino-1-(4-clorofenil)propil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo•TFA en forma de un jarabe púrpura y se usó sin ulterior purificación. LCMS: (AA) ES+ 409, 411; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, br, 3H), 7,33 - 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,23 - 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,71 - 5,60 (s, 1H), 5,19 - 5,07 (dd, $J = 11,3, 4,8$ Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 3,88 - 3,80 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,34 - 3,23 (m, 1H), 3,22 - 3,14 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,99 - 2,84 (s, 1H), 2,60 - 2,41 (ddt, $J = 15,3, 9,4, 4,4$ Hz, 1H), 2,40 - 2,23 (td, $J = 11,0, 4,3$ Hz, 1H), 1,43 - 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

[00533] Etapa 3: 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3- c]azepin-8-ona

[00534] Un vial de base redonda de 100 mL se cargó con una solución de 3-[3-amino-1-(4-clorofenil)propil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo•TFA (842 mg, 1,61 mmol) en etanol (10,0 mL) y etóxido de sodio al 21% (21:79, etóxido de sodio: etanol, 4,81 mL, 12,9 mmol). El

recipiente de base redonda se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó hasta 80 °C. En 3 h, la solución se enfrió y se distribuyó en agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc(x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera(x2), se secó y se concentró para proporcionar un sólido amarillo. La purificación en una columna de gel de sílice (gradiente continuo de CH₂Cl₂ a 8% MeOH/CH₂Cl₂) dio 420 mg de 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3- c]azepin-8-ona en forma de un sólido amarillo (71,9% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 363, 365; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 - 7,71 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 5,64 - 5,55 (s, 1H), 4,38 - 4,27 (dd, J = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,14 - 3,06 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,06 - 2,96 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H). 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona racémica (0,42 g) se separó en enantiómeros en una columna Chiralpak IA 30x250mm de 5 micrones usando una mezcla 60/40/0,1 de hexano-EtOH-DEA y una tasa de flujo de 35 mL/min. Pico uno (195 mg) se recolectó con tiempos de retención de 10-18 min y pico dos (208 mg) se recolectó con tiempos de retención de 26,5-38,5 min. La configuración absoluta de los enantiómeros obtenidos es desconocida.

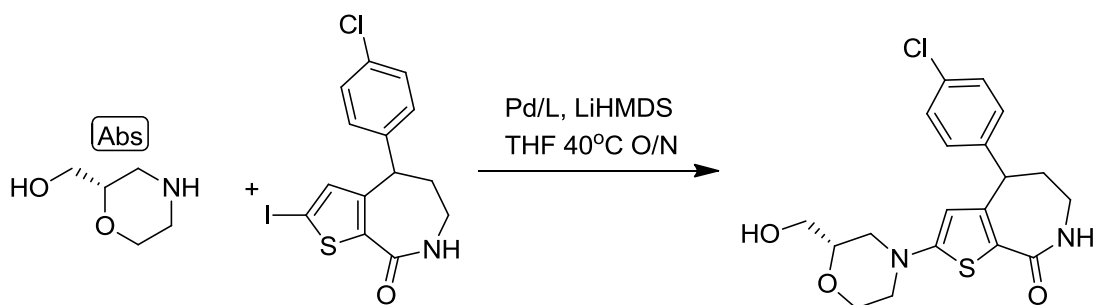
[00535] compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 43.

116	LC/MS: (FA) ES+ 422, 424
120	LC/MS: (AA) ES+ 410
131	LC/MS: (AA) ES+ 380
150	LC/MS: (FA) ES+ 388, 390

155	LC/MS: (AA) ES+ 424, 426
175	LC/MS: (AA) ES+ 379
188	LC/MS: (FA) ES+ 404
199	LC/MS: (FA) ES+ 422, 424
201	LC/MS: (AA) ES+ 363, 365
202	LC/MS: (AA) ES+ 410
209	LC/MS: (AA) ES+ 380

[00536]

[00537] **Ejemplo 44: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (compuesto 163)**

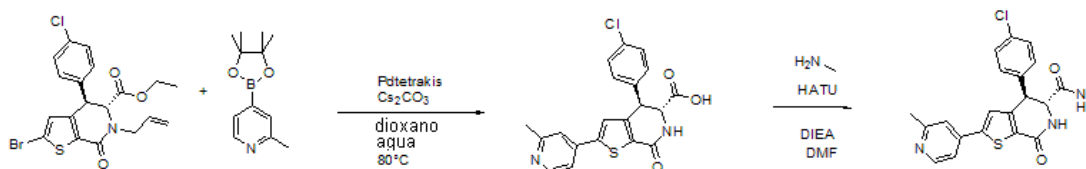


[00538] **Etapa 1: 4-(4-clorofenil)-2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona**

[00539] Cloruro de RuPhospaladio (II)fenetilamina (2,83 mg, 0,00388 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (1,81 mg, 0,00388 mmol), 4-(4-clorofenil)-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona (31,3 mg, 0,0776 mmol), (2S)-morfolin-2-ilmetanol (16,0 mg, 0,137 mmol) y tetrahidrofurano (0,63 mL) se combinaron en un recipiente de base redonda equipado con una barra de agitación. El recipiente se selló con un septo, luego se evacuó y se rellenoó con argón tres veces. A esta solución, se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida) de litio en tetrahidrofurano (1,0 M, 0,31 mL, 0,31 mmol). El rxn sellado se agitó vigorosamente a 40 °C durante 19 h. La reacción se enfrió

hasta temperatura ambiente, se neutralizó en solución fisiológica, se extrajo en EA, se lavó con solución fisiológica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 24 g ISCO, gradiente de 100% DCM a 100% de EA durante 50 minutos; después de eluir el material de partida sin reaccionar y el material de partida deshalogenado, el eluyente cambió al 5% de MeOH en EA) para dar el compuesto del título (4,8 mg, 16%) en forma de una mezcla de diastereómeros. LCMS: (FA) ES+ 393, 395. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,78 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,38–7,35 (m, 2H), 7,15–7,11 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,80–4,75 (m, 1H), 4,34–4,31 (m, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 1H), 3,61 – 3,35 (m, 6H), 3,24 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,11–3,07 (m, 2H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 2,22–2,14 (m, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 1H).

[00540] Ejemplo 45: Síntesis de rel-(4R,5R)-4-(4-clorofenil)-N-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida (compuesto 138)



[00541] Etapa 1: Preparación de ácido rel-(4R,5R)-4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico.

[00542] A una solución de rel-(4R,5R)-6-allyl-2-bromo-4-(4-clorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de etilo (505,0 mg, 1,11 mmol) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina (486 mg, 2,22 mmol) en 1,4-dioxano (14,6 mL, 187 mmol) y agua (1,9 mL, 110 mmol) se añadieron

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (64,2 mg, 0,055 mmol) y carbonato de cesio (1,08 g, 3,33 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, el solvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, elución con 0-100% [(60/20/20/20) EA/ACN/ MeOH/agua]) / EA para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (428,7 mg, 73 % de rendimiento). LCMS: (AA) ES⁺, 399/401. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 24,7, 7,7 Hz, 3H), 4,98 - 4,59 (m, 1H), 4,32 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H).

[00543] Etapa 2: Preparación de rel-(4R,5R)-4-(4-clorofenil)-N-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

[00544] A una mezcla de ácido rel-(4R,5R)-4-(4-clorofenil)-2-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico (326,0 mg, 0,817 mmol) y HATU (435,1 mg, 1,144 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,28 mL, 55,3 mmol) se añadieron metilamina en forma de una solución 2 M en tetrahidrofurano (1,64 mL, 3,27 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,427 mL, 2,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (4 mL) y el precipitado se filtró. La solución acuosa se extrajo con DCM (3x6 mL). La torta sólida y las capas de DCM se combinaron y se lavaron con agua (3 mL) y salmuera (3 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (140 mg), luego la mezcla racémica se separó por HPLC preparativa quiral para dar

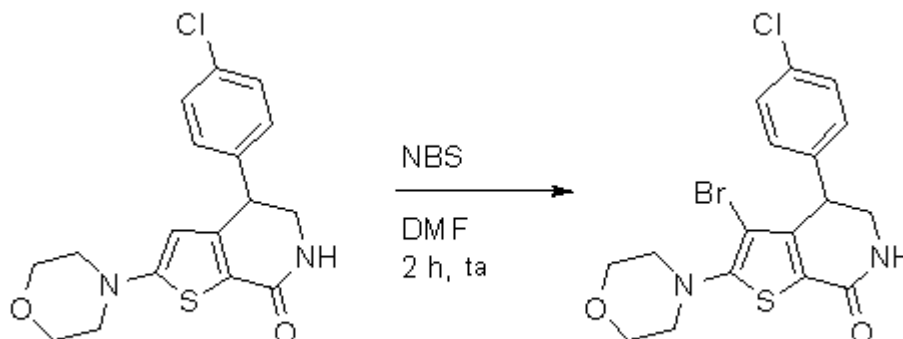
30,6 mg (9,0% de rendimiento) en forma de un sólido blanco para el pico 1. LCMS: (FA) ES⁺, 412/414. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 4,2, 2,3 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H). 37,0 mg (11% de rendimiento) en forma de un sólido blanco para el pico 2. LCMS: (FA) ES⁺, 412. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 – 7,35 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 4,3, 2,3 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H).

[00545] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 45.

121	LC/MS: (FA) ES ⁺ 403, 405
160	LC/MS: (FA) ES ⁺ 398, 400
206	LC/MS: (FA) ES ⁺ 398, 400
207	LC/MS: (FA) ES ⁺ 403, 405

[00546]

[00547] **Ejemplo 46: Síntesis de 3-bromo-4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (compuesto 181)**



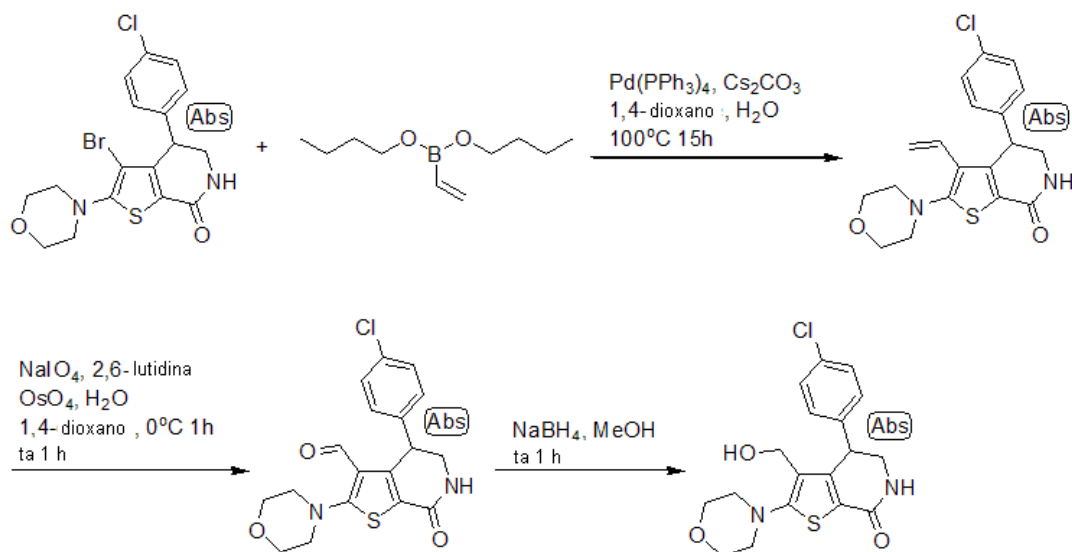
[00548] **Etapa 1: 3-bromo-4-(4-clorofenil)-2-**

(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona**[00549]**

A una solución de 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (0,478 g, 1,37 mmol, enantiómero único de configuración absoluta desconocida) en DMF (8,9 mL, 110 mmol) se añadió N-bromosuccinimida (0,2561 g, 1,439 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se neutralizó por adición de solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (30 mL) y luego se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (10 mL) con sonicación para confirmar la disolución completa de sólidos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 1 x EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron 1 x salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se adsorbió en Celite (15 mL) y se cargó en seco en una columna de gel de sílice. La cromatografía en columna (eluyente: 0-100% de EtOAc:hexanos) luego dio como resultado 3-bromo-4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (526 mg, 90%). LCMS: (FA) ES+ 427, 429, 431. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,41 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 3,87 (dd, J = 4,6, 4,6 Hz, 4H), 3,52 (dt, J = 14,4, 3,9 Hz, 1H), 3,35 - 3,24 (m, 2H), 3,24 - 3,10 (m, 2H).

[00550]

Ejemplo 47: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (compuesto 178)



[00551] Etapa 1: 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-3-vinil-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (compuesto 143)

[00552] En un vial de 20 mL de microondas una mezcla de 3-bromo-4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (493,0 mg, 1,152 mmol, enantiómero único de configuración desconocida), dicarbonato de cesio (1,13 g, 3,46 mmol), 1,4-dioxano (4,0 mL, 51 mmol), agua (1,41 mL, 78,4 mmol) y éster dibutílico de ácido vinilborónico (381 uL, 1,73 mmol) se desgasificó por burbujeo de argón a través de la mezcla durante 10 min. Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (66,6 mg, 0,0576 mmol) se añadió, el vial se selló y el rxn se calentó a 100°C durante 15 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EA dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se cargó en seco en Celite y se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 40 g ISCO, gradiente de 100% hexanos a 100% de EA durante 60 minutos) para dar el compuesto del

título (264 mg de sólido amarillo, 61%). Purificación final de 50 mg de este material por HPLC dio 30 mg de producto puro en forma de un sólido blanco. LCMS: (FA) ES+ 375, 377. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,38 (dd, J = 18,0, 11,8 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 18,0, 1,7 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 11,8, 1,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 12,8, 5,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 4H), 3,29 (dd, J = 11,7, 5,1 Hz, 1H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 2H).

[00553] Etapa 2: 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carbaldehído (compuesto 193)

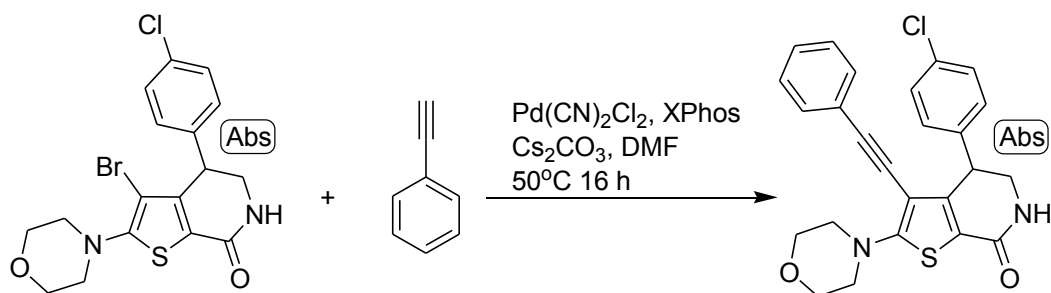
[00554] A suspension de 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-3-vinil-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (209,0 mg, 0,5575 mmol, enantiómero único de configuración desconocida) en 1,4-dioxano (8,46 mL) y agua (2,12 mL, 117 mmol) se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla, se añadió metaperyodato de sodio (0,477 g, 2,23 mmol), 2,6-lutidina (0,258 mL, 2,23 mmol) y una solución de tetróxido de osmio al 4% en agua (68,1 uL, 0,0112 mmol). La reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h. Después de 1 h, se retiró el baño de agua helada y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite y el taco se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con HCl 1 N (x2), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 40 g ISCO, gradiente continuo de 100% de hexanos a 100% de EA durante 60 minutos) para dar el compuesto del título (176 mg de aceite anaranjada, 84%). La purificación final de 26 mg de este material por HPLC dio 16 mg de producto

puro en forma de un sólido blanco. LCMS: (FA) ES+ 377, 379. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 7,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 4,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 12,9, 5,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 4H), 3,47 - 3,36 (m, 2H), 3,36 - 3,26 (m, 3H superpuesto con el pico de H₂O).

[00555] Etapa 3: 4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

[00556] A una solución de 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carbaldehído (52,4 mg, 0,139 mmol, enantiómero único de configuración desconocida) en metanol (1,30 mL, 32,0 mmol) se añadió en porciones borhidruro de sodio (10,5 mg, 0,278 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr, luego se neutralizó con cuidado por adición de una solución acuosa de HCl 1 M para reducir el pH a ~3-4. La mezcla se extrajo con EA dos veces, los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (33 mg, 62%). LCMS: (FA) ES+ 379, 381. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,41 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 2H), 4,97 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 11,9, 5,4 Hz, 1H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 4H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 3,00 - 2,92 (m, 2H).

[00557] Ejemplo 48: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-3-(feniletinil)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (compuesto 137)



[00558] Etapa 1: 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-3-(feniletinil)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

[00559] En un vial de microondas de 10 mL, una suspensión de 3-bromo-4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (69,5 mg, 0,162 mmol, enantiómero único de configuración desconocida), carbonato de cesio (0,146 g, 0,448 mmol) y fenilacetileno (0,107 mL, 0,975 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,750 mL) se desgasificó por burbujeo de balón de argón durante 5-10 min., luego se añadió 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (12,6 mg, 0,0265 mmol) y cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (2,11 mg, 0,00812 mmol). El vial se selló y la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h. El rxn se enfrió hasta temperatura ambiente y se combinó con un rxn anterior de igual escala. La reacción se transfirió a un embudo de separación con EA. El agua se añadió y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 40 g ISCO, gradiente de 100% de hexanos a 100% de EtOAc durante 60 minutos para obtener un producto puro (51 mg). La purificación final por HPLC dio el producto del título en forma de un sólido blanquecino (10 mg, 7%). LCMS: (FA) ES+ 449, 451. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, J = 4,2

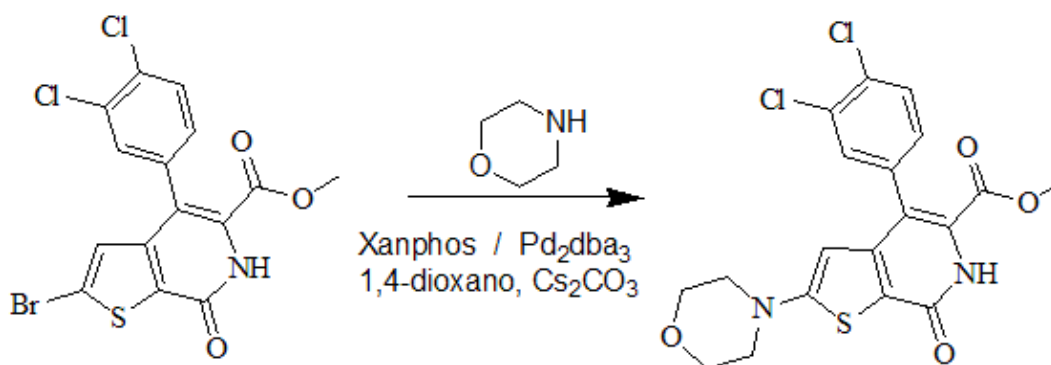
Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 5H), 7,27 – 7,23 (m, 2H), 7,21–7,17 (m, 2H), 4,31–4,29 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 12,9, 5,6 Hz, 1H), 3,79–3,76 (m, 4H), 3,57–3,52 (m, 2H), 3,49–3,44 (m, 2H), 3,30–3,27 (m, 1H).

[00560] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados en un método análogo al del Ejemplo 48.

122	LC/MS: (FA) ES+ 450, 452
130	LC/MS: (FA) ES+ 430, 432

[00561]

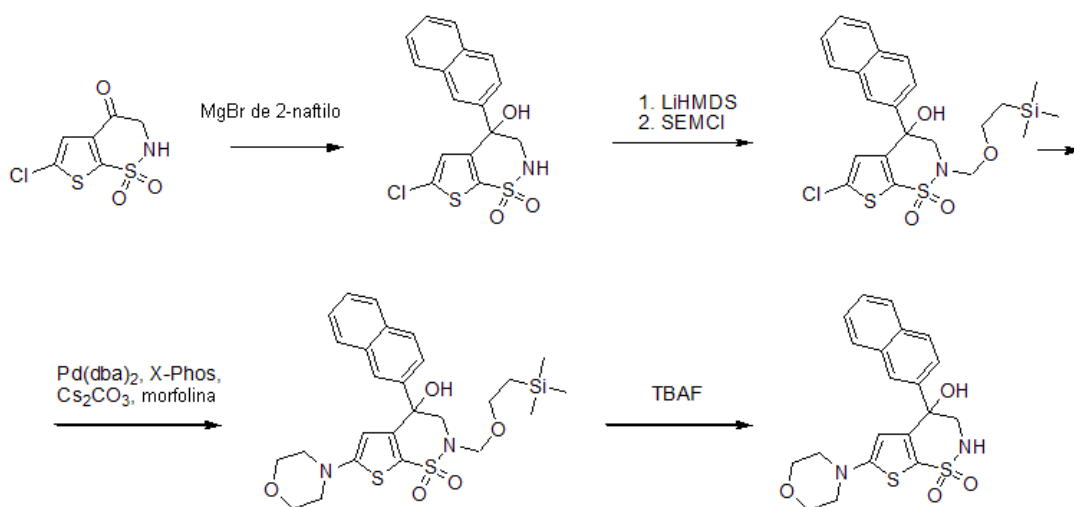
[00562] **Ejemplo 49: Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (compuesto 184)**



[00563] Una mezcla de 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-7-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (0,081 g, 0,19 mmol), morfolina (0,0489 g, 0,561 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (17,1 mg, 0,0187 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (21,6 mg, 0,0374 mmol) y carbonato de cesio (183 mg, 0,561 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 mL, 38 mmol) se calentó hasta 140 °C durante 20 min y luego a 150 °C durante otros 90 min por irradiación de microondas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía y luego por HPLC preparativa para obtener el producto en forma de un

sólido blanco (5,3 mg, 6,4%). LCMS (FA) ES+: 439,4, 441,4. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,30 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,09 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,76 – 3,63 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,23 – 3,06 (m, 4H).

[00564] Ejemplo 50: Síntesis de 1,1-dióxido de 6-(morfolin-4-il)-4-(2-naftil)-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol (compuesto 144)



[00565] Etapa 1: 1,1-dióxido de 6-cloro-4-(2-naftil)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol

[00566] 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidro-4H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ona (0,800 g, 3,36 mmol) se disolvió en THF (30 mL) y el bromuro de 2-naftilmagnesio (0,5 M en THF, 33,6 mL, 16,8 mmol) se añadió. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de MeOH (20 mL) y se evaporó. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna Analogix de 80 g, gradiente de 10% de EA en hexano a 40% de EA en hexano durante 20 minutos) para dar el compuesto del título (235 mg, 18%). LCMS (FA) ES-: 364, 366. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,46–8,42 (m, 1H), 7,97–7,89 (m, 4H), 7,55–7,52 (m, 2H),

7,35-7,32 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H).

[00567] Etapa 2: 1,1-dióxido de 6-cloro-4-(2-naftil)-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol

[00568] A una solución de 1,1-dióxido de 6-cloro-4-(2-naftil)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol (0,235 g, 0,642 mmol) en THF (5,2 mL) a -78 °C se añadió hexametildisilazida de litio 1,00 M en THF (0,771 mL, 0,771 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y el cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (0,341 mL, 1,93 mmol) se añadió a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y se elevó hasta temperatura ambiente. Después de agitar, a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se neutralizó por NH₄Cl sat., se extrajo con EA, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice Isco (cartucho de 24 g), EA en hex, 0-30% usando carga sólida para dar el compuesto del título (0,140 g, 42%). LCMS (FA) ES-: 494, 496. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,95-7,92 (m, 4H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 0,85-0,76 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

[00569] Etapa 3: 1,1-dióxido de 6-(morfolin-4-il)-4-(2-naftil)-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol

[00570] Un vial de 5 mL de microondas se cargó con 1,1-dióxido de 6-cloro-4-(2-naftil)-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol (0,140 g, 0,282 mmol, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0129 g, 0,0141 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,0163

g, 0,0282 mmol) y carbonato de cesio (0,2758 g, 0,8466 mmol). El vial se inundó con Ar y se añadieron 1,4-dioxano (4,4 mL) y morfolina (0,0738 mL, 0,847 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó con irradiación de microondas hasta 140 °C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (columna de 24 g Analogix, gradiente de hexano a 50% de EA en hexano durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 18%). LCMS (FA) ES+: 547. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,94-7,88 (m, 4H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,64-3,61 (m, 4H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 4H), 0,79-0,74 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).

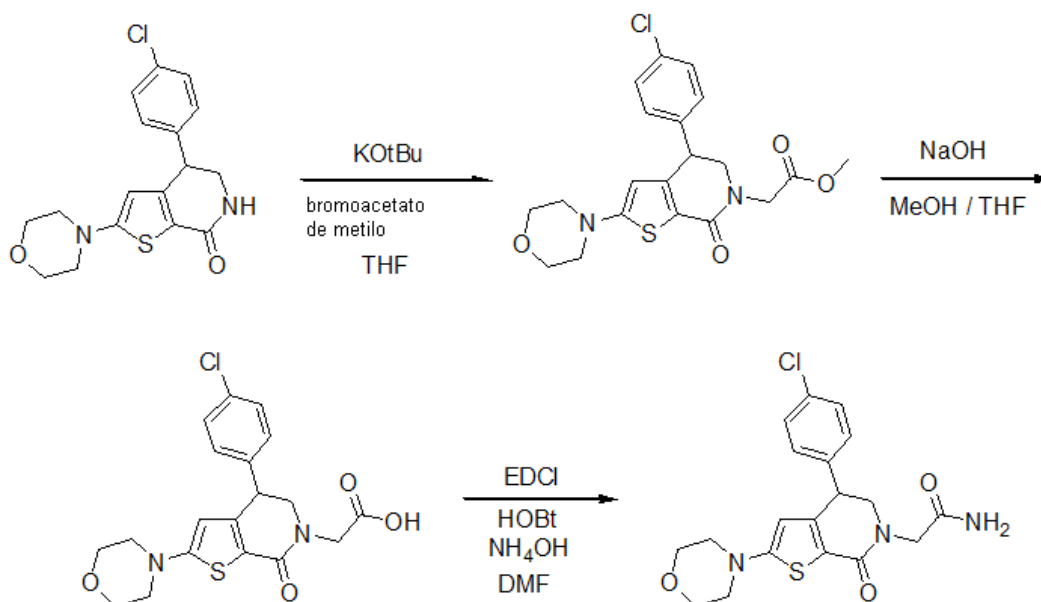
[00571] Etapa 4: 1,1-dióxido de 6-(morfolin-4-il)-4-(2-naftil)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol

[00572] El 1,1-dióxido de 6-(morfolin-4-il)-4-(2-naftil)-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e][1,2]tiazin-4-ol (0,030 g, 0,055 mmol) se disolvió en THF (2,0 mL) y se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,00 M en THF (0,549 mL, 0,549 mmol). La solución se agitó a 40 °C durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g de gel de sílice, gradiente de 20% de EA en hexano a 100% de EA durante 15 minutos) para dar el producto (14 mg, 55%). LCMS (FA) ES+: 417. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 3H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,62 (d, 1H), 3,09-3,05 (m, 4H).

[00573] Ejemplo 51: Síntesis de ácido 2-(4-(4-clorofenil)-2-morfolino-7-oxo-4,5-dihidrotieno[2,3-

c]piridin-6(7H)-il)acético (compuesto 213) y 2-(4-(4-clorofenil)-2-morfolino-7-oxo-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il)acetamida (compuesto 214)

[00574]



[00575] **Step1, Preparación de 2-(4-(4-clorofenil)-2-morfolino-7-oxo-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il)acetato de metilo**

[00576] A una mezcla de 4-(4-clorofenil)-2-morfolino-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (451 mg, 1,29 mmol) en THF (7,0 mL) en un baño de hielo se añadió t-butoxido de potasio 1,00 M en THF (1,42 mL, 1,42 mmol) y la solución resultante se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos. El bromoacetato de metilo (184 uL, 1,94 mmol) se añadió y la solución se agitó durante 1 hora en el baño de hielo. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado (10 mL) y se diluyó con acetato de etilo (20 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/DCM =

0/100→40/60) para dar 455 mg (84 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro. LC/MS (FA) ES+ 421. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,15-7,12 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,09 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,99 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 3,63-3,61 (m, 4H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,99-2,97 (m, 4H).

[00577] Etapa 2, Preparación de ácido 2-(4-(4-clorofenil)-2-morfolino-7-oxo-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il)acético (compuesto 213)

[00578] A una solución de 2-(4-(4-clorofenil)-2-morfolino-7-oxo-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il)acetato de metilo (520 mg, 1,24 mmol) en THF (13,7 mL) y metanol (6,9 mL) se añadió NaOH acuoso 1,00 M (10,3 mL, 10,3 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se acidificó con HCl 1 N a pH = 2 y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM = 0/100→20/80) para dar 299 mg de un sólido amarillo. Este material se purificó por cromatografía analítica para dar 161 mg (32 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC/MS (FA) ES+ 407. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,69 (bs, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,11 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 3,95 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 4H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 4H).

[00579] Etapa 3, Preparación de 2-(4-(4-clorofenil)-2-morfolino-7-oxo-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il)acetamida (compuesto 214)

[00580] A una solución de ácido 2-(4-(4-clorofenil)-2-morfolino-7-oxo-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il)acético (95,2 mg, 0,234 mmol) en DMF (3,0 mL) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (39,4 mg, 0,297 mmol) y clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (80,7 mg, 0,421 mmol) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. 33% NH₄OH (202 uL, 2,34 mmol) se añadió y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y agua (15 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 77 mg crudos. El residuo se purificó por cromatografía analítica para dar 50 mg (53 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC/MS (FA) ES+ 406. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,42-7,39 (m, 2H), 7,28-7,26 (m y bs, 3H total), 7,01 (bs, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,04 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,77 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 3,70-3,67 (m, 4H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 4H).

[00581] Ejemplo de formulación 1 (cantidad por comprimido)

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10,0 mg
(2) Lactosa	60,0 mg
(3) Almidón de maíz	35,0 mg
(4) Gelatina	3,0 mg
(5) Estearato de magnesio	2,0 mg

[00582] Una mezcla de 10,0 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, 60,0 mg de lactosa y 35,0 mg de almidón de maíz se granula a través de un tamiz de 1 mm de malla usando 0,03 ml de una solución acuosa de 10% en peso de gelatina (3,0 mg de gelatina), después de que los

gránulos se secan a 40 °C y se volvió a filtrar. Los gránulos obtenidos se mezclan con 2,0 mg de estearato de magnesio y se comprime. Los núcleos de los comprimidos obtenidos se recubren con una cobertura de azúcar que comprende una suspensión de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga y se pule con cera de abejas para obtener comprimidos recubiertos de azúcar.

[00583] Ejemplo de formulación 2 (dosis por comprimido)

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10,0 mg
(2) Lactosa	70,0 mg
(3) Almidón de maíz	50,0 mg
(4) Almidón soluble	7,0 mg
(5) Estearato de magnesio	3,0 mg

[00584] 10,0 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 y 3,0 mg de estearato de magnesio se granulan usando 0,07 ml de una solución acuosa de almidón soluble (7,0 mg de almidón soluble), después de ello estos gránulos se secan y se mezclan con 70,0 mg de lactosa y 50,0 mg de almidón de maíz. Esta mezcla se comprime para obtener comprimidos.

[00585] DATOS BIOLÓGICOS:

[00586] Ensayos enzimáticos de PI3K y VPS34

[00587] Clonación, expresión y purificación de PI3Ks y VPS34

[00588] Las subunidades catalíticas de las PI3K se clonan en pDEST8(p110 alfa) o pDEST10(p110beta, p110delta y p110gamma) como proteínas de fusión marcadas con His N-terminal usando el sistema Gateway (Invitrogen, catálogo# 11804-010 para pDEST8 y 11806-015 para pDEST10). Las secuencias se verifican antes de la expresión de la proteína recombinante usando el sistema de expresión de Baculovirus con tecnología Gateway®. Los números de

acceso para las subunidades son los siguientes:

p110alfa (GB:U79143)

p110beta (GB:S67334)

p110delta (GB: U86453)

p110gamma (GB: X83368)

[00589] Las subunidades regulatorias de PI3Ks se clonan en pDEST8 como una proteína no marcada usando el sistema Gateway (Catálogo#11804-010). Las secuencias se verifican antes de la expresión de la proteína recombinante usando el sistema de expresión de Baculovirus con tecnología Gateway®. Los números de acceso para las subunidades son los siguientes:

p85 alfa (GB: BC030815)

p101(GB: AB028925)

[00590] VPS34 (número de acceso GB:BC033004) se clon en pDEST20-Thombina como proteínas de fusión marcadas con GST N-terminal usando el sistema Gateway (Invitrogen, catálogo# 11804-013). Las secuencias se verifican antes de la expresión de la proteína recombinante usando el sistema de expresión de Baculovirus con tecnología Gateway®.

[00591] Para la expresión de los complejos p110, el p85 (MOI de 4) se coinfecta con p110 alfa, beta y delta, respectivamente (1MOI) en las células SF9 y se recolectan a las 60 horas pos coinfección. P110 gamma se infectó a razón de 1 MOI y se recolectó a las 60 horas pos infección.

[00592] Para la purificación, las PI3K se purifican con Ni-NTA Agarosa (Qiagen #30250) seguido de Mono Q 10/100 GL (Ge Healthcare #17-5167-01). VPS34 se purifica por flujo rápido de glutatión sefarosa 4 (GE Healthcare #17-5132-03) seguido de HiTrap Q (GE Healthcare #17-1153-01).

[00593] Para la expresión VPS34 se infectó a razón de 1 MOI en las células SF9 y se recolectó 72 horas pos infección.

[00594] Para la purificación, VPS34 se purifica por flujo rápido de glutatión sefarosa 4 (GE Healthcare #17-5132-03) seguido de HiTrap Q (GE Healthcare #17-1153-01).

[00595] Condiciones de ensayo PI3K y VPS34

[00596] 1) Método de ensayo enzimático de PI3K α

[00597] Se añaden 0,5 uL de compuestos en DMSO a los pocillos de una placa de microtitulación de 384 pocillos (Corning 3575). A temperatura ambiente: 10 ul PI3K de buffer de reacción (50 mM de Hepes, 5 mM de DTT, 150 mM de NaCl, 10 mM de beta-glicerofosfato, 10 mM de MgCl₂, 0,25 mM de colato de sodio y 0,001% de CHAPS, pH 7,00) que contiene ATP (25 uM, Promega) se añade seguido inmediatamente por 10 ul de buffer de reacción de PI3K que contiene di-C8 PI(4,5)P₂ (3,5 uM, CellSignals) y PI3K α (0,4875 nM, Millennium Protein Sciences Group) y la mezcla se incuba con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añaden 5 ul de mezcla de detención de PI3K (50 mM de Hepes, 5 mM de DTT, 150 mM de NaCl, 0,01% de Tween-20, 15 mM de EDTA y 25 nM de biotina-PI(3,4,5)P₃ (Echelon) para inactivar la reacción seguido inmediatamente por la adición de 5 ul de la mezcla de detección HTRF (50 mM de Hepes, 5 mM de DTT, 150 mM de NaCl, 0,01% Tween-20, 40 mM de KF, 10 nM de dominio GST:GRP-1 PH (Millennium Protein Sciences Group), 15 nM de estreptavidina-XL (CisBio) y 0,375 nM de anticuerpo anti-GST Eu++ (CisBio) a pH 7,00). Las placas luego se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación y luego se leen en un lector BMG PheraStar Plus.

[00598] 2) Las isoformas beta, delta y gamma de PI3K

human se analizan usando el procedimiento descrito para PI3K alfa anterior pero con los siguientes cambios: PI3K beta (5,25 nM), PI3K delta (0,75 nM) y PI3K gamma (5 nM). Todas las isoformas son provistas por Millennium Protein Science Group.

[00599] 3) VPS34 se analiza usando el kit de ensayo de quinasa universal Adapta™ (Invitrogen).

[00600] 4) Método de ensayo enzimático de VPS34 humano

[00601] Se añaden 100 nL de compuestos en DMSO a los pocillos de una placa de microtitulación de 384 pocillos (Greiner 780076). A temperatura ambiente: se añaden 5 ul de buffer de reacción de VPS34 (Invitrogen Assay Buffer Q (diluido 1 en 5 con agua nanopura) más 2 mM de DTT y 2 mM de MnCl₂) que contiene ATP (20 uM, Promega) y 200 uM de sustrato PI-PS (Invitrogen PV5122) seguido inmediatamente por 5 ul de buffer de reacción de VPS34 (como antes) que contiene VPS34 (5 nM, Millennium Protein Sciences Group) y la mezcla se incuba con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añaden 5 ul de mezcla de detección-detención VPS34 (de acuerdo con las instrucciones del kit de ensayo Invitrogen Adapta (PV5009) (contiene buffer de inactivación de quinasa, buffer TR-FRET, anticuerpo anti-ADP Adapta Eu y trazador de Alexa Fluor 647 ADP)) para inactivar la reacción. Las placas luego se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación y luego se leen en un lector BMG PheraStar Plus.

[00602] Ensayos celulares PI3K

[00603] 1) Ensayos Western en células

[00604] El ensayo Western en células pSer473 AKT LI-COR es un ensayo inmunofluorescente cuantitativo que mide la fosforilación de serina 473 AKT (pSer473 AKT) en

WM266,4 y las líneas celulares tumorales SKOV3 en cultivo celular.

[00605] Las células WM266,4 se propagan en medio mínimo esencial (MEM) (Invitrogen) que contiene L-glutamina, 10% de suero fetal bovino, 1 mM de MEM piruvato de sodio y 0,1 mM de MEM aminoácidos no esenciales y las células SKOV3 se propagan en medio de McCoy 5A (modificado) (Invitrogen) que contiene L-Glutamina y 10% de suero fetal bovino. Ambas líneas celulares se mantienen en una cámara humidificada a 37°C con 5% de CO₂. En el ensayo Western en células pSer473 AKT LI-COR, 1,5 x 10⁴ de células WM266,4 y 1,5 x 10⁴ de SKOV3 se cultivan en 100 µl de media por pocillo en placas de 96 pocillos Optilux de parte inferior transparente, paredes negras y tratadas con cultivo tisular (BD Biosciences) durante 16-20 horas. Antes de la adición de los compuestos, se extrae el medio celular y se reemplaza con 75 µl de medio fresco. Los compuestos de ensayo en DMSO se diluyen 1:100 en el medio. Los compuestos de ensayo diluidos se añaden a las células (25 µl por pocillo) en diluciones 3 veces con un rango de concentración final de 0,0015 a 10 µM. Las células se incuban durante 2 horas en una cámara humidificada a 37°C con 5% de CO₂. Inmediatamente después de la incubación del compuesto, se extrae todo el líquido de los pocillos y las células se fijan con 4% de paraformaldehído en PBS (150 µl por pocillo) durante 20 minutos a temperatura ambiente. La solución de paraformaldehído se extrae de los pocillos y las células se permeabilizan con 200 µl de Triton X-100 0,1% en PBS por pocillo durante 10 min x 3 a temperatura ambiente. Después de la eliminación del PBS + 0,1% de Triton X-100, se añaden 150 µl de buffer de bloqueo Odyssey (LI-COR Biosciences) a cada pocillo y las

placas se incuban a temperatura ambiente durante 1,5 h. El buffer de bloqueo se elimina de los pocillos y se añaden los anticuerpos primarios (Phosfo-AKT (Ser473) (D9E) XP™ mAb de conejo y AKT (pan) (40D4) mAb de ratón, Cell Signaling Technology) diluidos en buffer de bloqueo Odissey (50 µl por pocillo). Las placas se incuban a 4°C durante la noche. Las células se lavan durante 20 min x 3 con PBS + 0,1% de Tween-20 (200 µl por pocillo). Los anticuerpos secundarios (IgG anti-conejo de cabra IRDie 680 (H+L) e IgG anti-ratón de cabra IRDie 800CW (H+L), LI-COR Biosciences) se diluyen en buffer de bloqueo Odissey y se añaden a los pocillos (50 µl por pocillo) seguido de una incubación de 1 hora a temperatura ambiente, protegido de la luz. Las células se lavan durante 20 min x 3 con PBS + 0,1% de Tween-20 (200 µl por pocillo). El buffer de lavado se extrae completamente de los pocillos después del último lavado, las placa se protegen de la luz hasta el barrido y analizado con el sistema de imágenes de infrarrojo Odissey (LI-COR Biosciences). pS473 AKT y AKT se visualizan simultáneamente con el fluoróforo de 680 nm indicado por un color rojo y el fluoróforo de 800 nm indicado por un color verde. Las unidades de fluorescencia relativa derivadas de los barridos permiten los análisis cuantitativos de ambas proteínas marcadas y se calcula la relación de pS473 AKT a AKT. Se generan las curvas de concentración-respuesta por la graficación de las relaciones promedio de las muestras tratadas con el inhibidor PI3K con respecto a los controles tratados con DMSO para determinar el porcentaje de cambio en la expresión de pS473 AKT.

[00606] 2) Ensayo de viabilidad de ATPlite

[00607] El ensayo ATPlite™ (Perkin-Elmer) mide el

adenosino-trifosfato celular (ATP) a través de la generación de una señal luminiscente formada por la enzima luciferasa de luciérnaga dependiente de ATP. La intensidad de la señal luminiscente se puede usar como una medida de la proliferación celular y se puede usar para evaluar los efectos antiproliferativos de los inhibidores de PI3K.

[00608] Las células WM266.4 propagadas en medio esencial mínimo (MEM) (Invitrogen) que contiene L-Glutamina, 10% de suero fetal bovino, 1 mM de MEM piruvato de sodio y 0,1 mM de MEM aminoácidos no esenciales se cultivan en placas negras/trasparentes tratadas con cultivo tisular de 384 pocillos (Falcon) a razón de 1×10^3 células por pocillo en volumen de 75 μ l en una cámara humidificada a 37°C con 5% de CO₂ durante 24 h. Los compuestos de ensayo (2 μ l en 100% DMSO) se diluyen en 95 μ l de medio de cultivo celular. Los compuestos de ensayo diluidos se añaden (8 μ l por pocillo) a placas de 384 pocillos. El rango de concentración final de la dilución seriada 3 veces de los compuestos es 0,001 a 20 μ M. Las placas se incuban durante 72 h en una cámara humidificada a 37°C con 5% de CO₂. Una placa control sin la adición del compuesto se procesa en el inicio de la incubación de 72 horas como lectura de "Tiempo cero" para la evaluación cuantitativa de la viabilidad celular en el inicio del ensayo. Después de 72 h, se extrae todo el medio cultivo celular excepto 25 μ l de cada pocillo, seguido por la adición de 25 μ l de reactivo de ATPlite 1 etapa (Perkin Elmer) a cada pocillo. Se mide la luminiscencia en un contador de luminiscencia LEADSeeker (GE Healthcare Life Sciences). Se generan curvas de concentración-respuesta por el cálculo de la disminución de la luminiscencia en las

muestras tratadas con compuesto de ensayo con respecto a los controles tratados con DMSO y se determinan los valores de inhibición del crecimiento (IC_{50}) a partir de las curvas.

[00609] Tal como se detalló con anterioridad, los compuestos de la invención inhiben PI3K. En ciertas formas de realización, los compuestos inhiben una o varias isoformas de PI3K. En otras formas de realización, los compuestos de la invención inhiben PI3Kbeta y tiene una $IC_{50} > 1,0 \mu M$. Por ejemplo, estos compuestos incluyen 4, 5, 14. En otras formas de realización, los compuestos de la invención tienen una $IC_{50} < 1,0 \mu M$ pero $> 0,1 \mu M$. Por ejemplo, estos compuestos incluyen los compuestos 3, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 19, 20, 23, 25, 27, 29, 31. En otras formas de realización más, los compuestos de la invención tienen una $IC_{50} < 0,1 \mu M$. Por ejemplo, estos compuestos incluyen los compuestos 1, 2, 6, 8, 13, 17, 18, 21, 22, 24, 26, 28, 30. La tabla 2 también representa datos de potencia de ejemplo a $1,11 \mu M$ para determinados compuestos de la invención.

[00610] Tabla 2: Datos de potencia a $1,11 \mu M$:

Compuesto	PI3Kalfa % de inh	PI3Kbeta % de inh	PI3Kgamma % de inh	PI3Kdelta % de inh	VPS34 % de inh
1	49,800	100,100	63,400	103,300	29,300
2	3,200	110,400	21,200	63,100	4,300
3	10,800	65,700			-2,500
4	-0,100	14,400			
5	-3,800	32,800			
6	27,000	97,900	14,000	70,700	10,100
7	20,500	64,600	6,500	91,300	9,600
8	2,050	101,950	21,900	59,200	2,550

9	3,600	67,200	3,300	41,900	-2,200
10	0,200	71,000	6,700	32,400	0,100
11	36,000	71,600	5,200	60,300	-4,200
12	9,400	73,200	31,000	69,000	-6,000
13	3,100	102,100	10,800	55,700	6,600
14	8,700	31,900			
15	3,100	65,000	4,000	26,400	2,000
16	24,500	54,550			
17	12,400	96,800	8,600	47,900	28,500
18	18,800	104,400	21,500	53,800	-4,100
19	-0,400	86,500	8,100	43,100	-6,800
20	23,600	68,200	6,600	60,400	0,900
21	6,067	111,967	24,700	79,150	9,100
22	0,600	97,500	14,200	44,500	4,400
23	3,100	92,800	10,900	23,000	-2,000
24	13,800	98,100	16,900	54,200	-6,900
25	3,700	69,800	4,500	31,200	10,900
26	6,600	105,000	11,700	37,900	1,200
27	4,900	98,300	12,300	46,000	8,500
28	15,650	104,750	23,550	75,050	8,600
29	6,000	87,800	4,600	20,900	1,400
30	6,300	94,900	11,200	36,000	-0,200
31	16,600	83,300	6,900	50,500	2,000
116	36,43	66,61			
117	26,64	100,52	35,49	81,15	6,21
118	19,67	62,95	5,03	54,64	9,51
119	42,40	106,60	60,26	99,78	
120	12,90	44,05			
121	40,77	104,98			
122	97,85	127,80			
123	32,28	101,46	10,42	49,58	
124	12,16	93,50	9,41	59,24	

125	22,55	71,83	16,66	44,54	24,38
126	39,72	98,08	36,62	75,35	26,74
127	31,36	75,79			
128	18,03	107,54	45,90	86,97	36,29
129	2,32	59,86	3,89	26,46	-2,80
130	58,08	116,45			
131	9,87	85,03			
132	54,02	114,65			
133	35,04	110,07	30,69	102,10	
134	33,04	93,80	32,17	76,47	9,44
135	89,78	121,40			
136	17,00	87,47	4,11	35,35	
137	16,10	80,82			
138	7,29	64,59			
139	14,38	95,64			
140	8,99	98,34	18,05	67,86	19,51
141	4,69	76,97	6,82	47,20	15,11
142	16,73	72,00			
143	10,03	82,45			
144	41,58	100,66	67,80	110,90	5,73
145	18,36	101,66	50,45	88,59	-1,31
146	40,44	107,09	50,72	99,66	
147	3,15	65,70	2,45	9,91	9,65
148	24,59	118,63	13,18	98,18	
149	46,13	107,80	29,11	80,94	4,85
150	26,81	108,10	21,48	99,94	
151	43,14	102,63	41,05	89,96	
152	12,54	101,56	51,77	96,67	
153	20,40	87,14	9,08	39,78	
154	10,88	75,49			
155	64,67	113,45	42,58	104,50	11,64
156	6,34	94,95	11,17	36,03	-0,21

157	30,11	110,65			
158	12,95	108,45	65,33	100,04	5,41
159	67,17	118,45			
160	11,18	76,80			
161	12,09	92,64	19,28	59,27	10,78
162	7,94	70,58	3,59	41,79	
163	5,98	99,63	11,94	71,42	
164	-2,24	76,85	5,01	14,04	8,39
165	13,35	108,75			
166	7,59	69,25			
167	5,27	81,18			
168	74,55	117,05			
169	50,56	99,74	71,33	98,20	
170	22,53	83,73	12,47	51,65	
171	48,14	105,95	64,41	110,62	16,77
172	16,14	49,29			
173	24,12	102,95	41,53	109,53	41,77
174	4,56	82,54			
175	66,93	112,20	43,76	112,40	
176	28,06	105,20	60,09	107,75	
177	29,59	58,45			
178	4,71	40,19			
179	21,57	107,30			
180	13,95	97,40	28,66	87,34	55,81
181	8,59	69,53			
182	2,99	61,19	3,51	48,48	14,02
183	26,88	90,44	20,55	60,11	9,00
184	6,62	77,50			
185	27,72	106,30	53,39	109,53	47,78
186	15,14	92,30	23,31	74,92	26,79
187	38,40	103,85			
188	102,25	117,23	62,33	109,60	12,91

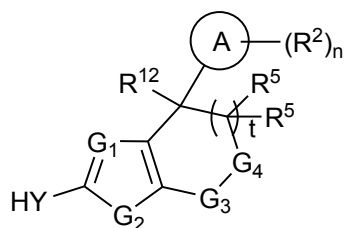
189	25,85	115,90			
190	57,47	122,80	35,76	101,40	
191	9,58	79,44	6,39	30,34	7,04
192	39,59	105,67	52,88	104,81	
193	11,08	79,13			
194	38,65	113,05			
195	16,47	62,54			
196	13,67	84,31			
197	19,34	84,06	9,08	47,39	
198	8,93	86,62	14,93	62,90	8,01
199	65,98	115,55			
200	48,20	53,94			
201	16,74	79,38			
202	88,75	113,55			
203	40,46	66,37			
204	51,34	60,14			
205	28,04	96,83			
206	41,75	58,49			
207	42,91	62,94			
208	18,37	96,82			
209	81,32	114,75	49,45	110,40	42,07
210	5,17	72,97	5,88	34,62	-0,70
211	20,46	62,33			
212	54,25	65,59			
213	5,63	99,34			
214	5,13	110,10			

[00611] Como describimos una cantidad de formas de realización de esta invención, es obvio que nuestros ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras formas de realización, que utilizan los compuestos y los métodos de esta invención. En consecuencia, se

apreciará que el alcance de esta invención se defina por las reivindicaciones anejas más que por las formas de realización específicas que fueron representadas a modo de ejemplo.

**Reivindicaciones de la divisional A de la solicitud de
patente No. 13.117.641**

1. Un compuesto que tiene la estructura VIII-A:



VIII-A

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es Hidrógeno, $-CN$, alifático C_{1-6} , o cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido

G_2 es S;

G_3 es $C=O$ o SO_2 ;

G_4 es NR^{4a} , en donde R^{4a} es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido que es arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, $-R^{12c}$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$,

$-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

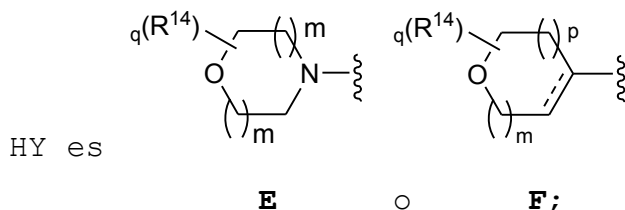
cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, $=O$, $=S$, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10

miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_1-6 opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-$

$N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})-O-$ o
 en donde T_1 o una de sus porciones
 opcionalmente forma parte de un anillo
 cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros
 opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

m es 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

t es 1 ó 2;

cada aparición de R^5 es, de modo independiente, $-R^{15a}$
 o $-T_5-R^{15d}$, en donde:

cada aparición de R^{15a} , cuando la valencia
 y la estabilidad lo permiten, es, de modo
 independiente, hidrógeno, flúor, =O, =S, -CN, -
 NO_2 , $-R^{15c}$, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-$
 $C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$,
 $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-$
 $N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$ o $-$
 $N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ o dos apariciones de R^{15b} ,
 tomados junto con un átomo de nitrógeno al que
 están unidos, forman un anillo heterociclilo
 opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que
 tiene 0-1 heteroátomos adicionales
 seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15b} es, de modo
 independiente, hidrógeno o un grupo
 opcionalmente sustituido seleccionado de
 alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10
 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que
 tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo
 independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre,

arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15d} es, de modo independiente, hidrógeno, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

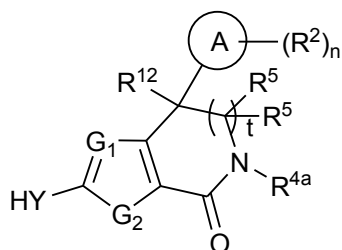
T_5 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está

opcionalmente interrumpida por $-N(R^{15b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{15b})-$, $-S(O)_2N(R^{15b})-$, $-OC(O)N(R^{15b})-$, $-N(R^{15b})C(O)-$, $-N(R^{15b})SO_2-$, $-N(R^{15b})C(O)O-$, $-NR^{15b}C(O)N(R^{15b})-$, $-N(R^{15b})S(O)_2N(R^{15b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{15b})-O-$ o en donde T_5 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde G_1 es N y G_2 es S.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde G_1 es CR^1 y G_2 es S.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene la estructura VIII-A-I:

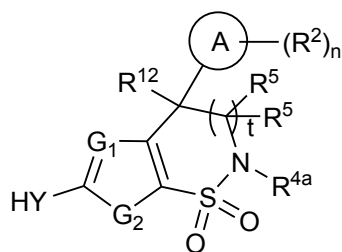


III-A-i

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3,

que tiene la estructura **VIII-A-iii**

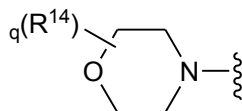


VIII-A-iii

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5,

en donde HY se selecciona de:



J,

en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anillo A es un anillo fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina o bencimidazol opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con R^2 y cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, haloalquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-3} , -Ohaloalquilo C_{1-3} , -NHC(O)alquilo C_{1-3} , -NHC(O)Nhalquilo C_{1-3} , -NHS(O)₂alquilo C_{1-3} o -C(O)H; y n es 0 a 3.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, haloalquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-3} , -Ohaloalquilo C_{1-3} , -NHC(O)alquilo C_{1-3} , -NHC(O)NHalquilo C_{1-3} , -NHS(O)₂alquilo C_{1-3} o -C(O)H; y n es 0 a 3.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

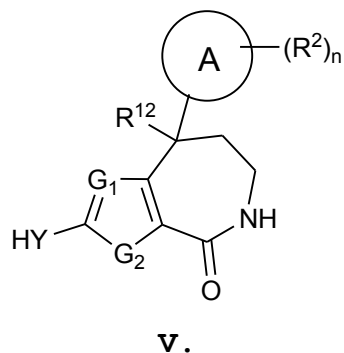
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{4a} es alifático opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el alifático opcionalmente sustituido es - $(C(R^{4d})_2)_{1-4}R^{4e}$, en donde R^{4d} es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, R^{4e} es hidrógeno, heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, $COOR^{4f}$ o $CONR^{4f}$, en donde R^{4f} es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde cada aparición de R^5 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , -C(O)N(R^{15b})₂, -C(O)OR^{15b}, -CH₂N(R^{15b})₂, -CH₂OR^{15b}, -CH₂SR^{15c}, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

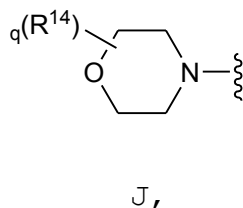
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R^{15b} es un grupo alifático opcionalmente sustituido y el grupo alifático opcionalmente sustituido está también opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , amino o dialquil C_{1-6} -amino.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula **V**:



16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde G_1 es N.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde HY es:



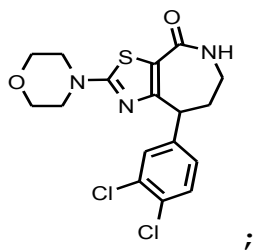
en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde G_1 es CR^1 .

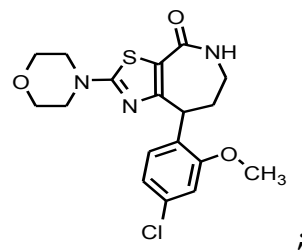
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, haloalquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-3} , -Ohaloalquilo C_{1-3} , -NHC(O)alquilo C_{1-3} , -NHC(O)Nhalquilo C_{1-3} , -NHS(O)₂alquilo C_{1-3} o -C(O)H; y n es 0 a 3.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

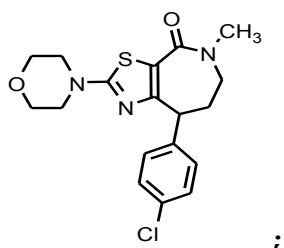
21. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



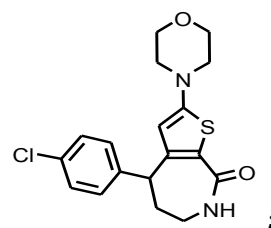
43



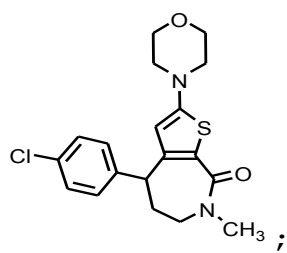
45



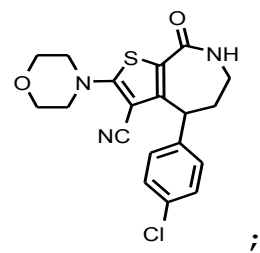
52



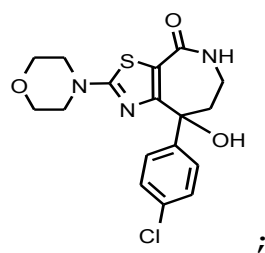
53



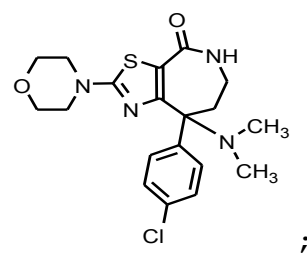
72



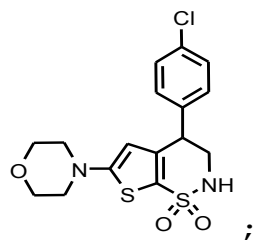
93



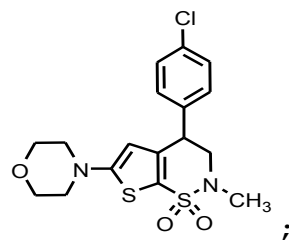
104



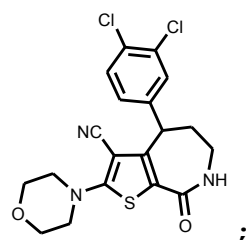
106



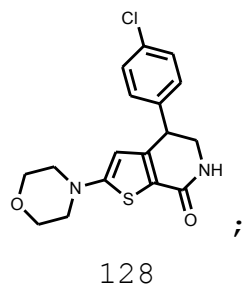
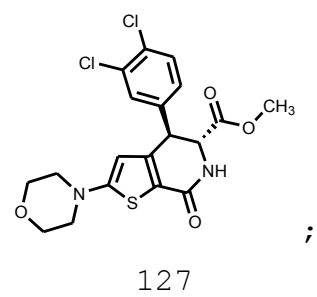
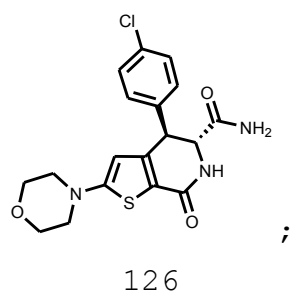
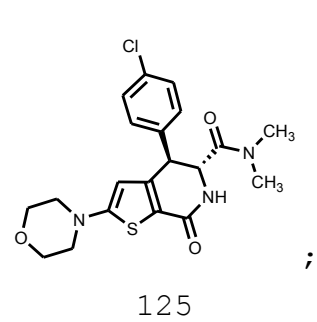
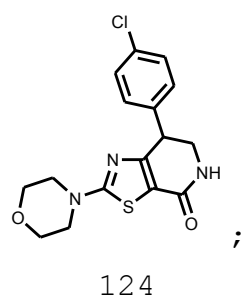
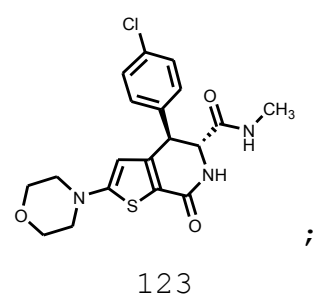
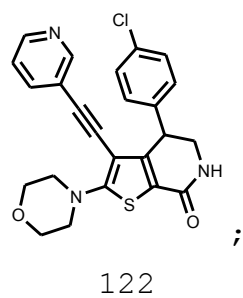
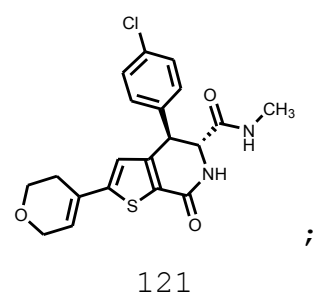
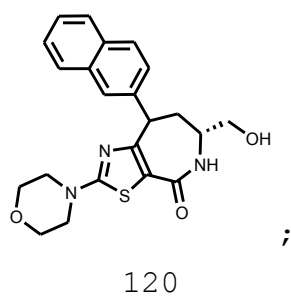
109

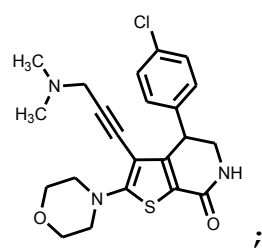


112

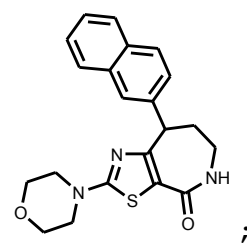


116

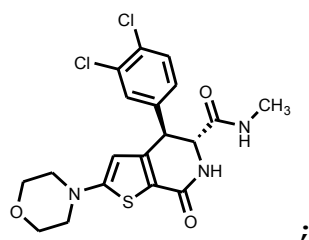




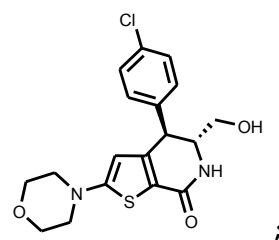
130



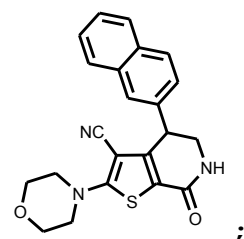
131



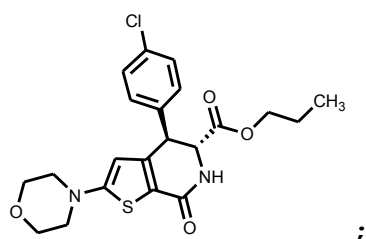
132



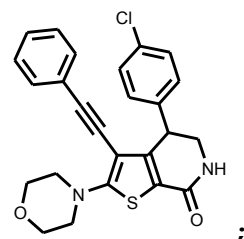
133



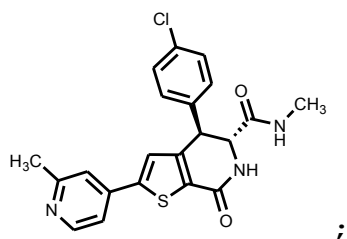
135



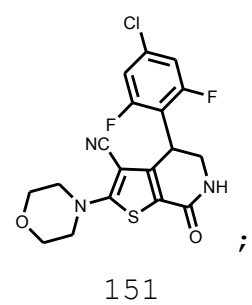
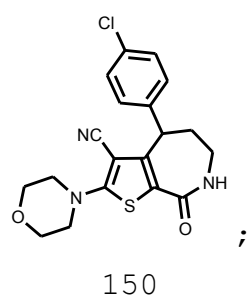
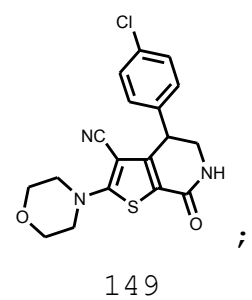
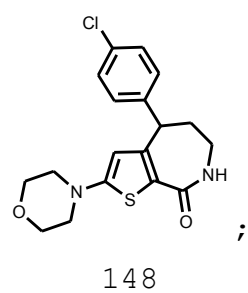
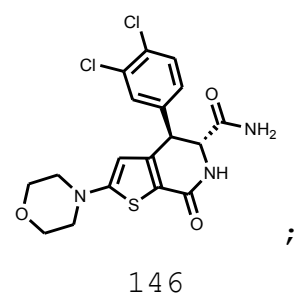
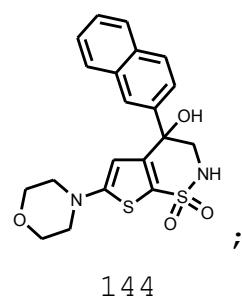
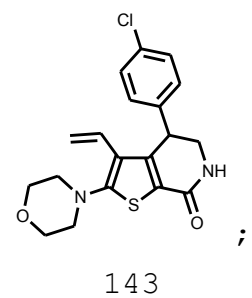
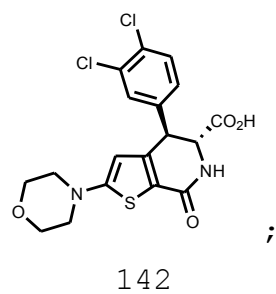
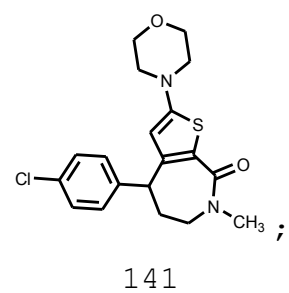
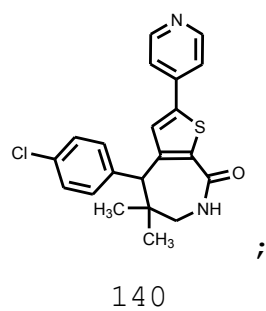
136

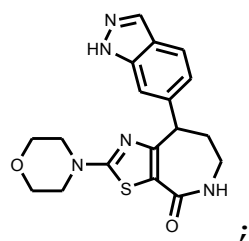


137

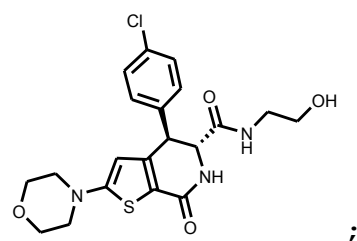


138

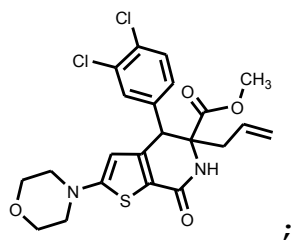




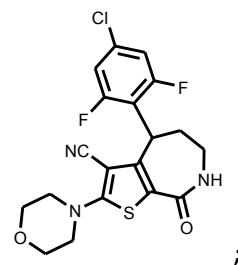
152



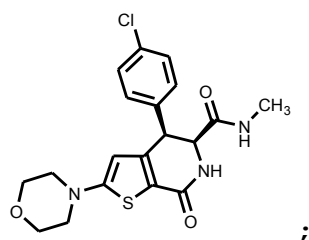
153



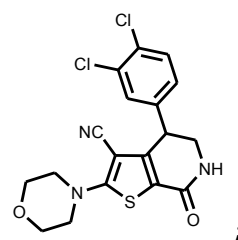
154



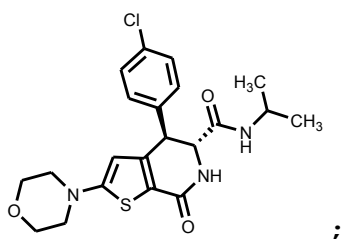
155



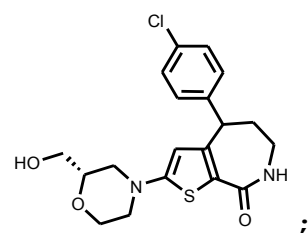
157



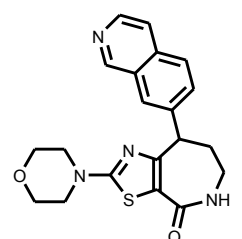
159



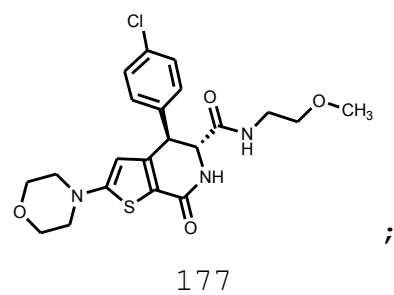
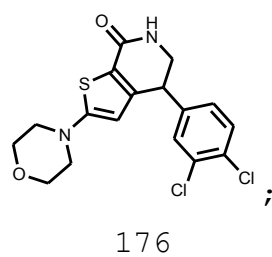
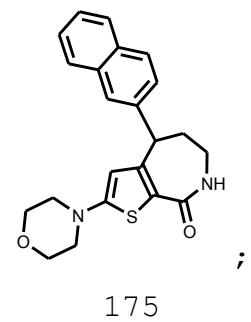
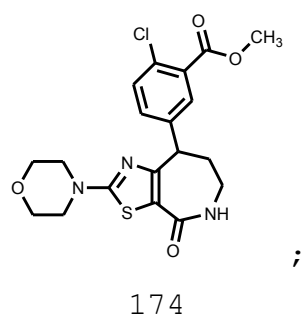
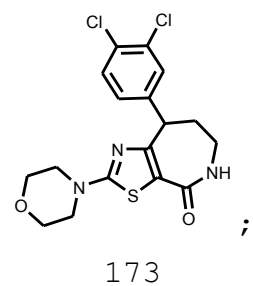
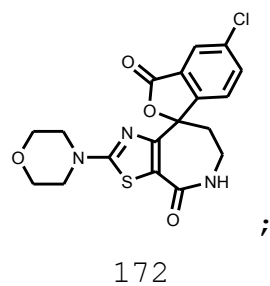
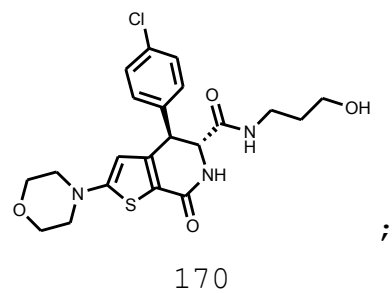
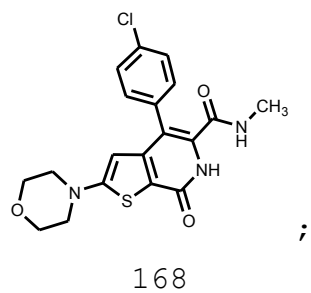
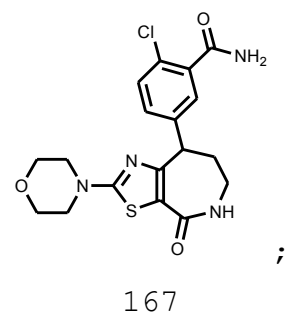
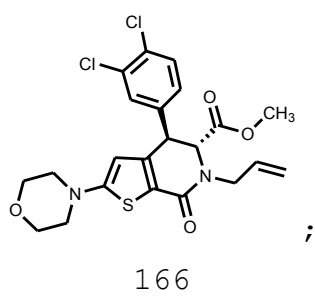
162

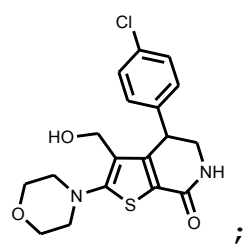


163

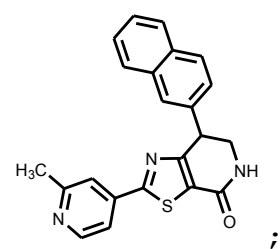


165

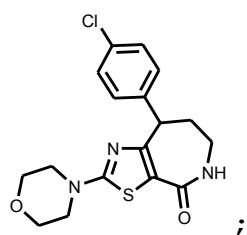




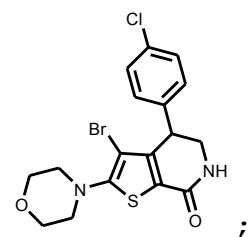
178



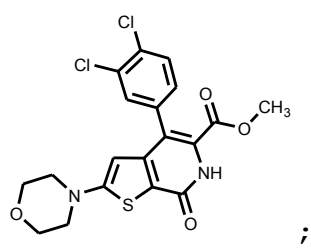
179



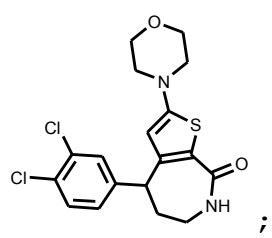
180



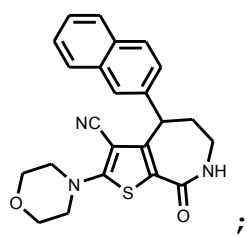
181



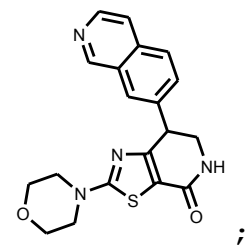
184



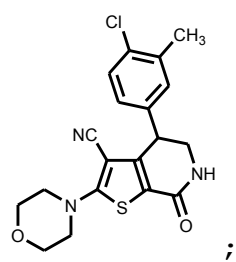
185



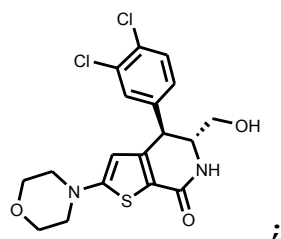
188



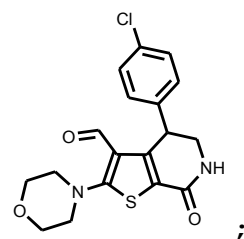
189



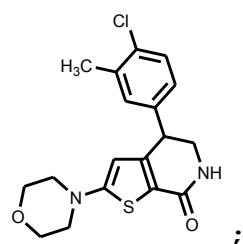
190



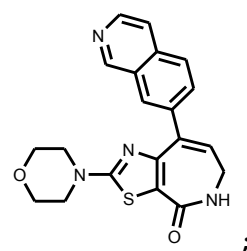
192



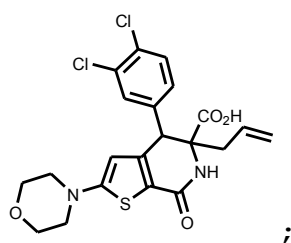
193



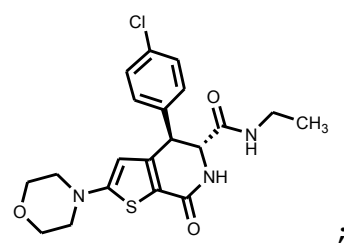
194



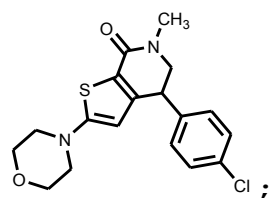
195



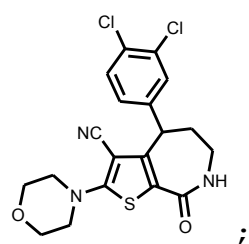
196



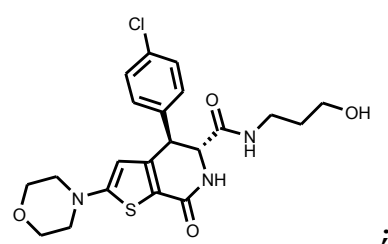
197



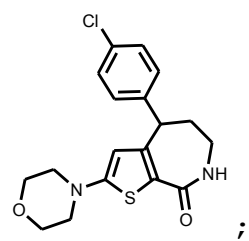
198



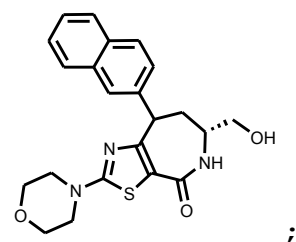
199



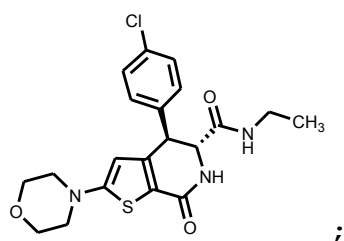
200



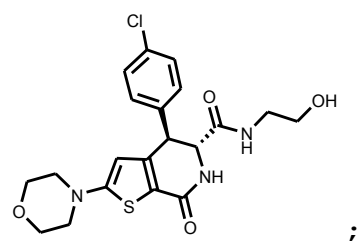
201



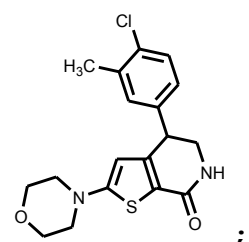
202



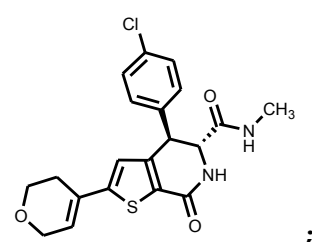
203



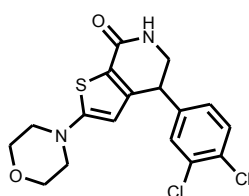
204



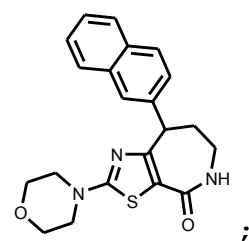
205



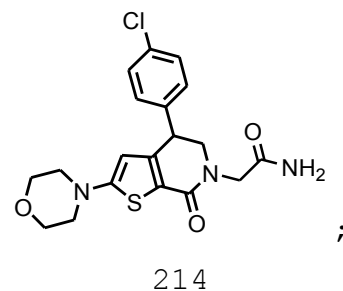
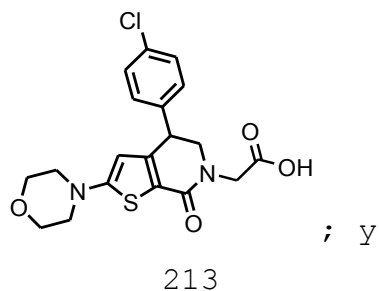
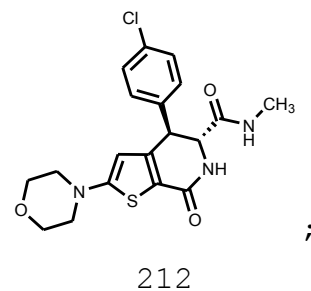
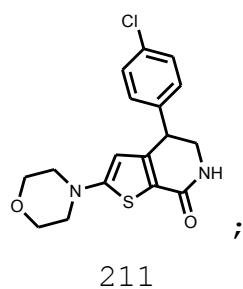
207



208



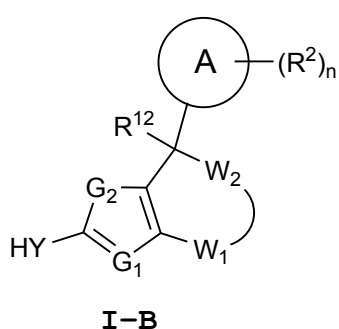
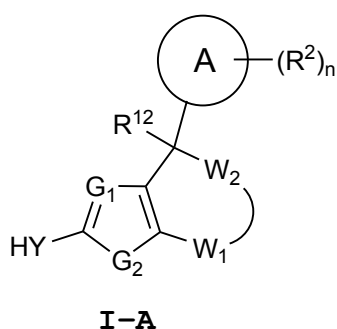
209



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 y un portador farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto de la fórmula **I-A** o **I-B**:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, -CN, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, $-O-$, $-N(R^{1a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

G_2 es S, O o NR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo

opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

W_1 está seleccionado de $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-$

$C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$ o $-NR^{4a}C(S)-$, en donde:

W_2 es $-(C-W_3)_r$ o dos apariciones cualesquiera de W_2 es, de modo independiente, $-C(R^5)=C(R^5)-$;

en donde cada aparición de W_3 es, de modo independiente, $-(R^5)_2$ o $=O$;

r es 0 a 3;

cada aparición de R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o $-C(O)OR^{4c}$;

cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

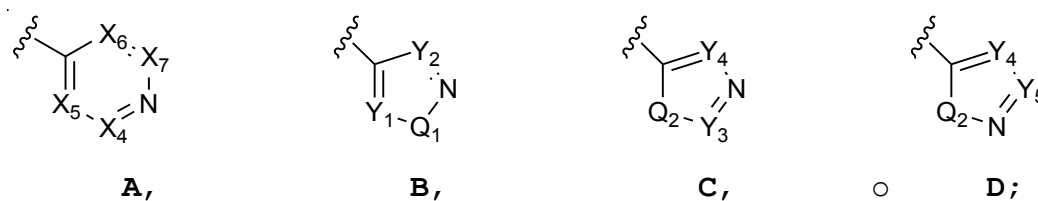
cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{4c}$ o $-N(R^{4a})_2$;

cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^5 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

cada aparición de R^{5a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-\text{CR}^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 sean N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-\text{NR}^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-\text{CR}^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-\text{R}^{10b}$, $-\text{V}_1-\text{R}^{10c}$, $-\text{T}_1-\text{R}^{10b}$ o $-\text{V}_1-\text{T}_1-\text{R}^{10b}$ en donde:

V_1 es $-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{NR}^7)-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{OR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{SR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{NR}^7)\text{OR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{NR}^7)\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo

independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ o $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de

alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o R⁷ y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R⁷ es, de modo independiente, hidrógeno, -C(O)R^{7a}, -CO₂R^{7a}, -C(O)N(R^{7a})₂, -C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}, -SO₂R^{7a}, -SO₂N(R^{7a})₂ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

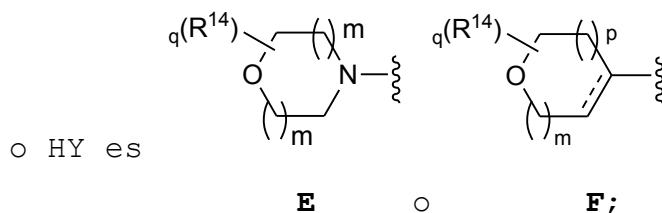
seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que

están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que

tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-$

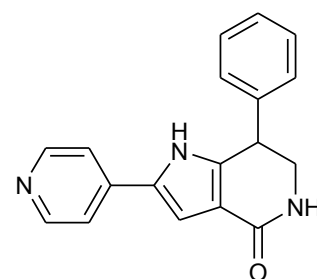
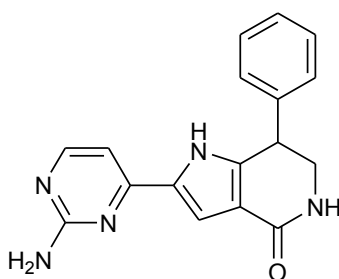
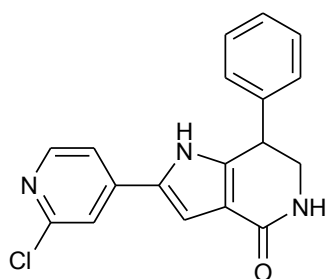
$C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14ab})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-$
 $OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-$
 $N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-$
 $N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})-O-$ o
 en donde T_1 o una de sus porciones
 opcionalmente forma parte de un anillo
 cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros
 opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

m es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2,

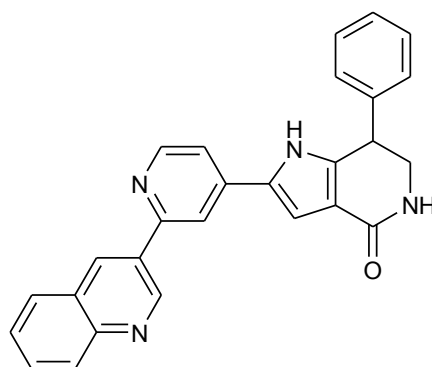
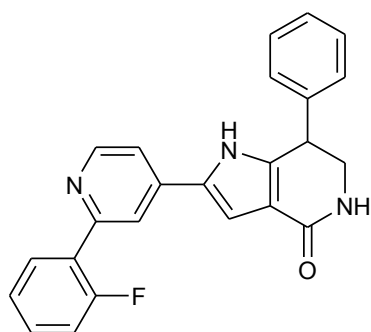
siempre que, para los compuestos de la fórmula **I-B**, los compuestos sean distintos de:



,

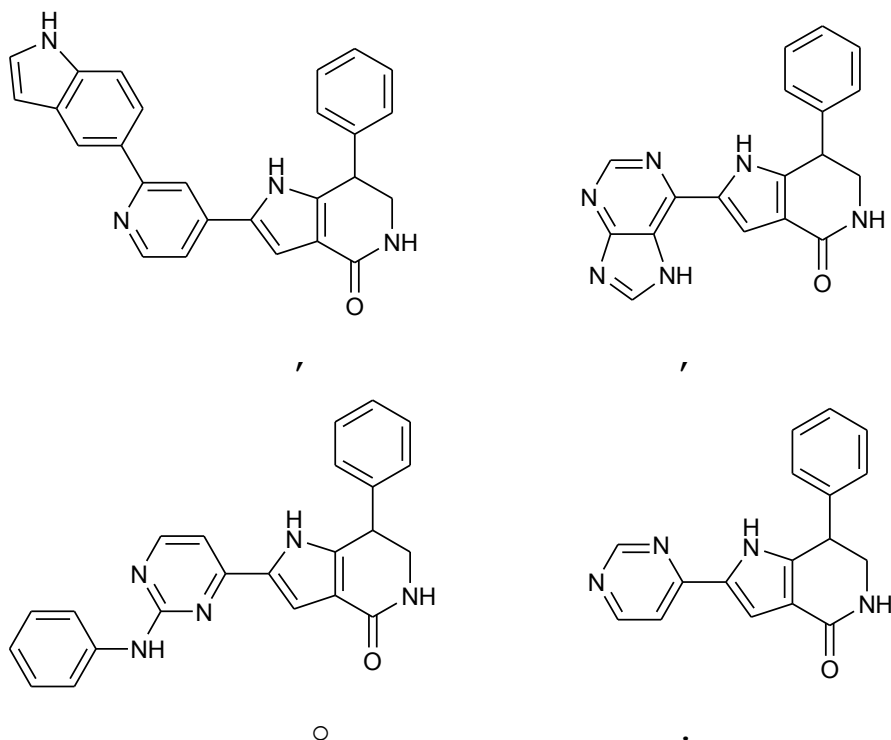
,

,

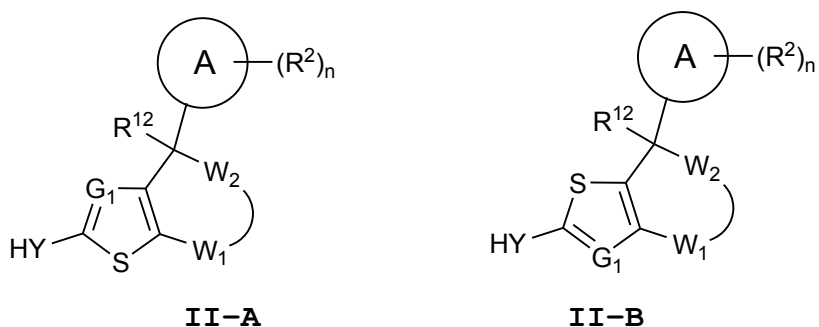


,

,



24. Un compuesto de la fórmula II-A o II-B:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, -CN, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, -

$\text{OC(O)N(R}^{1a})-$, $-\text{N(R}^{1a})\text{C(O)NR}^{1a}-$, $-\text{N(R}^{1a})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{1a})-$ o $-\text{OC(O)-}$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-\text{R}^{12a}$, $-\text{T}_2-\text{R}^{12d}$ o $-\text{V}_2-\text{T}_2-\text{R}^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^{12c}$, $-\text{N(R}^{12b})_2$, $-\text{OR}^{12b}$, $-\text{SR}^{12c}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{12c}$, $-\text{C(O)R}^{12b}$, $-\text{C(O)OR}^{12b}$, $-\text{C(O)N(R}^{12b})_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{12b})_2$, $-\text{OC(O)N(R}^{12b})_2$, $-\text{N(R}^{12e})\text{C(O)R}^{12b}$, $-\text{N(R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$, $-\text{N(R}^{12e})\text{C(O)OR}^{12b}$, $-\text{N(R}^{12e})\text{C(O)N(R}^{12b})_2$ o $-\text{N(R}^{12e})\text{SO}_2\text{N(R}^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 ,

cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, -

$N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})-O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})-O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

W_1 está seleccionado de $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$ o $-NR^{4a}C(S)-$, en donde:

W_2 es $-(C-W_3)_r$ o dos apariciones cualesquiera de W_2 es, de modo independiente, $-C(R^5)=C(R^5)-$;

en donde cada aparición de W_3 es, de modo independiente, $-(R^5)_2$ o $=O$;

r es 0 a 3;

cada aparición de R^4 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o $-C(O)OR^{4c}$;

cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

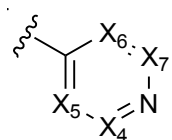
cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{4c}$ o $-N(R^{4a})_2$;

cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

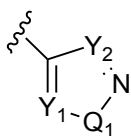
cada aparición de R^5 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

cada aparición de R^{5a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

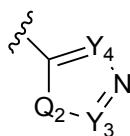
HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



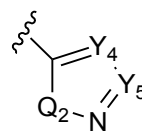
A,



B,



C,



o D;

en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$ o $-SO_2NR^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de

alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ o $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

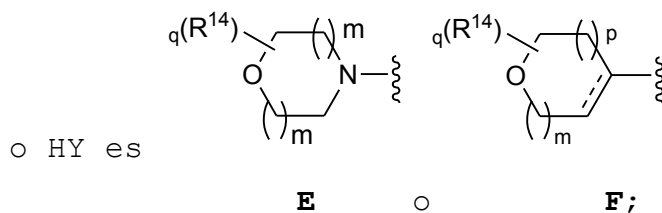
cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10

miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente,

de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por - $N(R^{14b})-$, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{14b})-, -S(O)₂N(R^{14b})-, -OC(O)N(R^{14b})-, -N(R^{14b})C(O)-, -N(R^{14b})SO₂-, -N(R^{14b})C(O)O-, -NR^{14b} C(O)N(R^{14b})-, -N(R^{14b})S(O)₂N(R^{14b})-, -OC(O)- o -C(O)N(R^{14b})-O- o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo

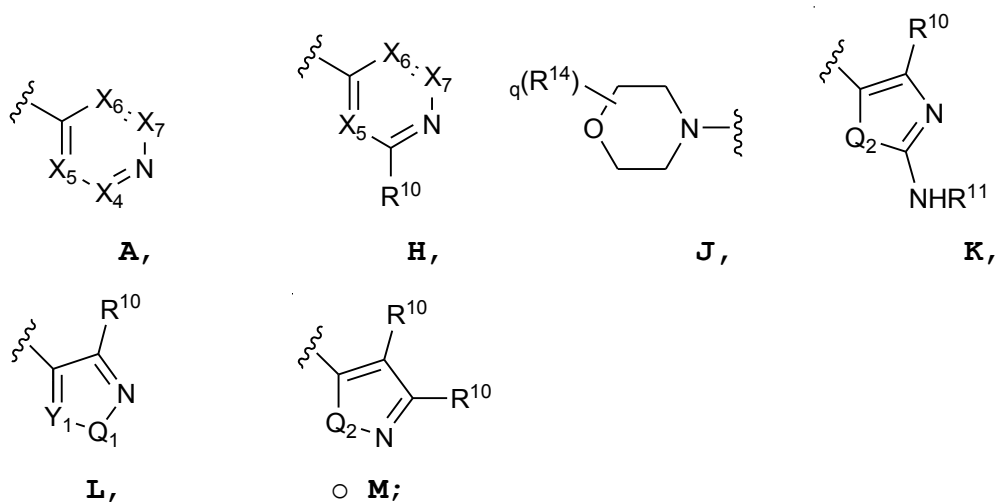
cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros
opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

m es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, en donde HY está seleccionado de:



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

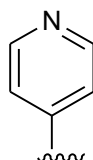
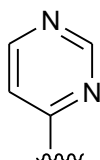
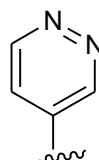
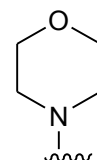
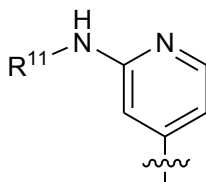
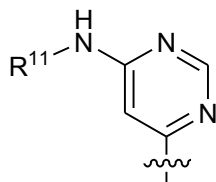
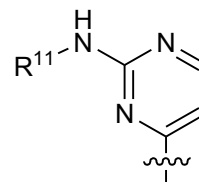
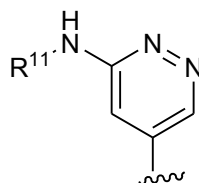
cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

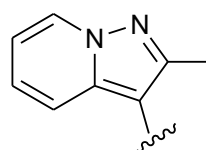
o en donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7 o Y_1 y Q_1 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, en donde HY está seleccionado de:

**i,****ii,****iii,****iv,****v,****vi,****vii,****viii**

o

**ix,**

en donde cada grupo HY está opcionalmente sustituido, de modo opcional, con una o varias apariciones de R^{10} o R^{14} .

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, en donde G_1 es N.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, en donde G_1 es CR^1 .

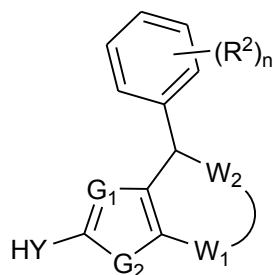
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, en donde el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno,

alquilo C_{1-3} , $-CN$, haloalquilo C_{1-3} , $-O$ alquilo C_{1-3} , $-O$ haloalquilo C_{1-3} , $-NHC(O)$ alquilo C_{1-3} , $-NHC(O)N$ halquilo C_{1-3} , $-NHS(O)_2$ alquilo C_{1-3} o $-C(O)H$; y n es 0 a 3.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, en donde R^{12} es OH.

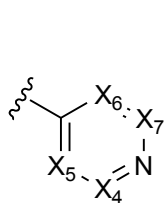
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula **IV**:



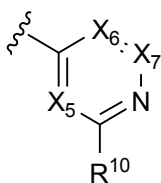
IV.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde G_2 es S.

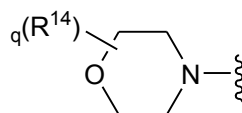
34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde HY está seleccionado de:



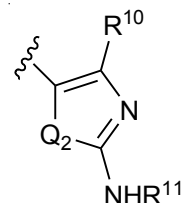
A,



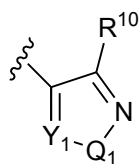
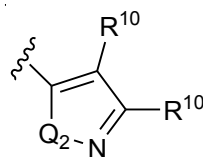
H,



J,



K,

**L**o **M;**

en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

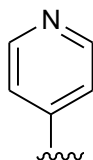
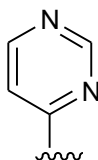
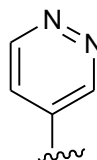
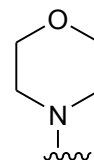
cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

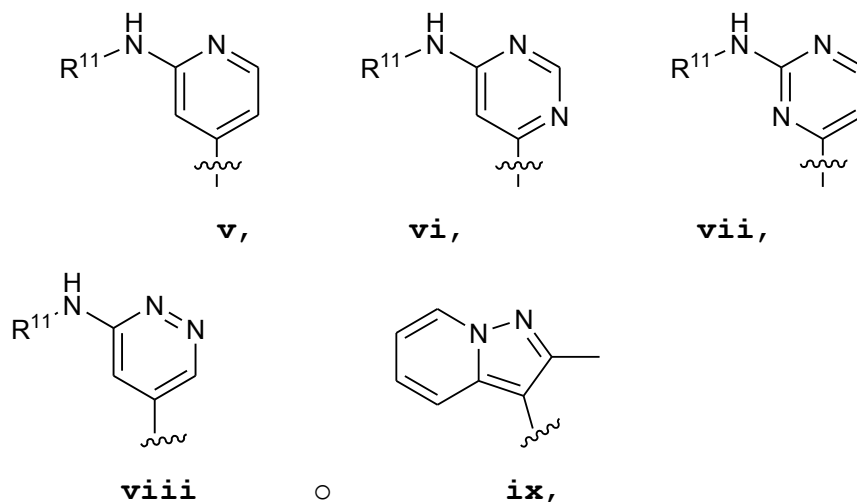
cada aparición de Y_1 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7 o Y_1 y Q_1 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde HY está seleccionado de:

**i,****ii,****iii,****iv,**



en donde cada grupo HY está opcionalmente sustituido, de modo opcional, con una o varias apariciones de R^{10} o R^{14} .

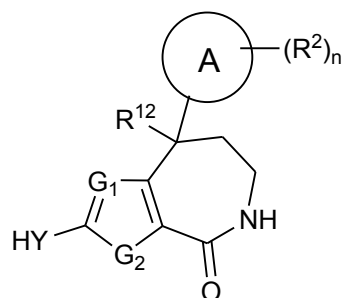
36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde G_1 es N.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde G_1 es CR^1 .

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, haloalquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-3} , -Ohaloalquilo C_{1-3} , -NHC(O)alquilo C_{1-3} , -NHC(O)NHalquilo C_{1-3} , -NHS(O)₂alquilo C_{1-3} o -C(O)H; y n es 0 a 3.

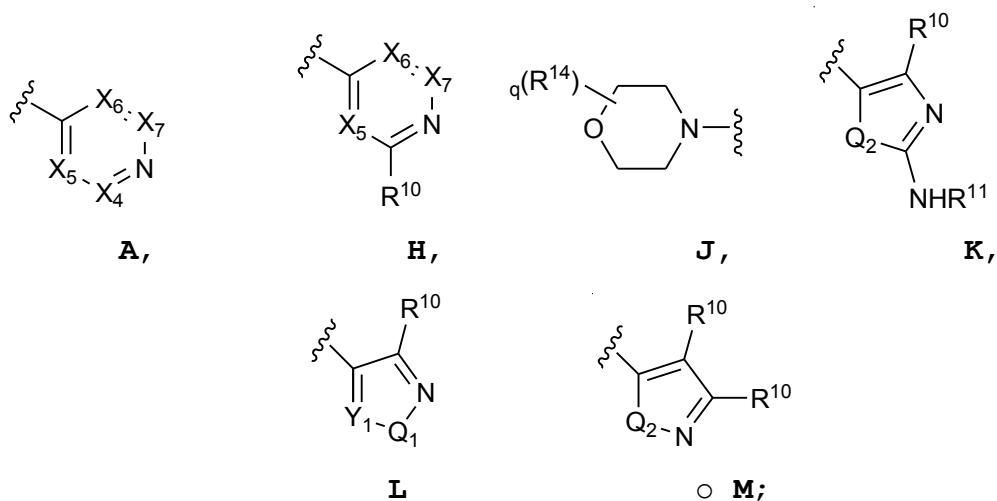
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 38, en donde R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula **V**:

**V.**

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en donde G_2 es S.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en donde HY está seleccionado de:



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

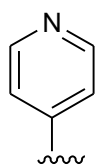
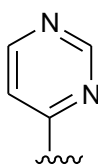
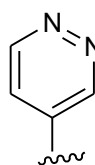
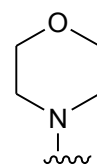
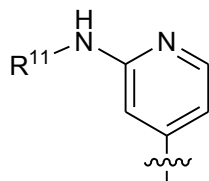
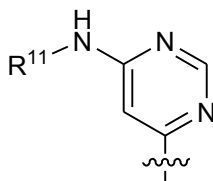
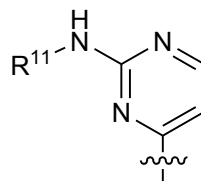
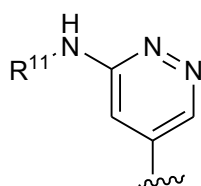
cada aparición de Y_1 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7 o Y_1 y Q_1 , tomados junto con el átomo al

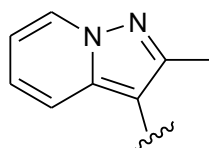
que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en donde HY está seleccionado de:

**i,****ii,****iii,****iv,****v,****vi,****vii,****viii**

o

**ix,**

en donde cada grupo HY está opcionalmente sustituido, de modo opcional, con una o varias apariciones de R^{10} o R^{14} .

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en donde G_1 es N.

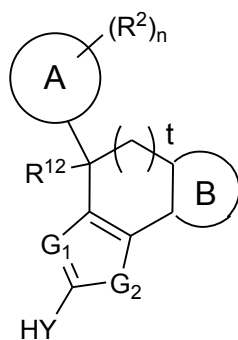
45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en donde G_1 es CR^1 .

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , $-CN$, haloalquilo C_{1-3} , $-O$ alquilo C_{1-3} , $-O$ haloalquilo C_{1-3} , $-NHC(O)$ alquilo C_{1-3} , $-NHC(O)N$ halquilo C_{1-3} , $-NHS(O)_2$ alquilo C_{1-3} o $-C(O)H$; y n es 0 a 3.

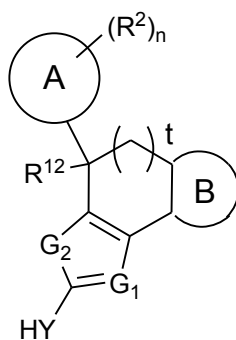
47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en donde R^{12} es OH .

49. Un compuesto de la fórmula **VI-A** o **VI-B**:



VI-A



VI-B

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H , $-CN$, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquilenos C_{1-3} opcionalmente sustituido, $-O-$, $-N(R^{1a})-$, $-S-$, $-$

$S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$,
 $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$,
 $OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

G_2 es S, O o NR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

el anillo B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, siempre que el anillo B no tenga más de una aparición de oxígeno o azufre;

t es 1 a 3;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^{12c}$, $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$, $-\text{OR}^{12b}$, $-\text{SR}^{12c}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$, $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$, $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$, $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ o $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de

4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

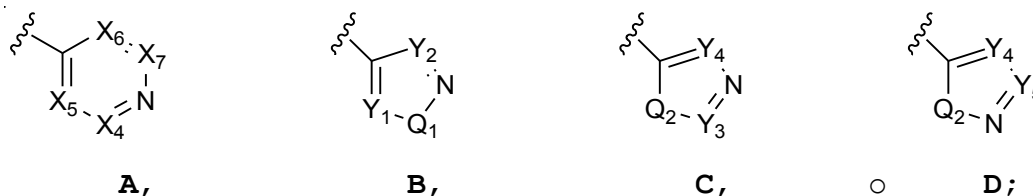
o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{4c}$ o $-N(R^{4a})_2$;

cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 sean N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$ o $-SO_2NR^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ o

$N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo

de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

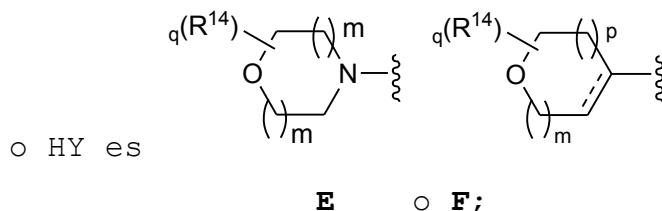
en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente,

de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, -

$N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo

independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

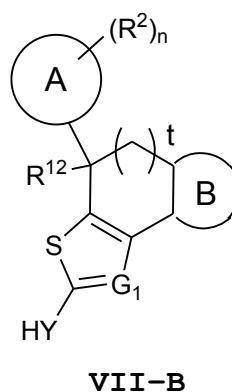
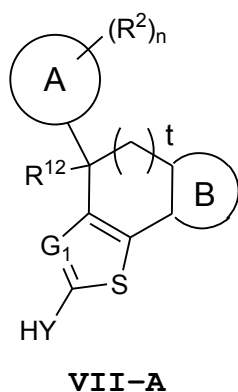
T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})-O-$ o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

m es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2.

50. Un compuesto de la fórmula **VII-A** o **VII-B**:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, -CN, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

el anillo B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno,

oxígeno o azufre, siempre que el anillo B no tenga más de una aparición de oxígeno o azufre;

t es 1 a 3;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que

tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

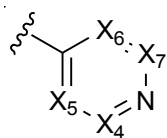
o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{4a} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

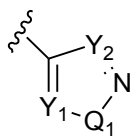
cada aparición de R^{4b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{4c}$ o $-N(R^{4a})_2$;

cada aparición de R^{4c} es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

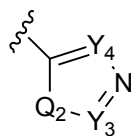
HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



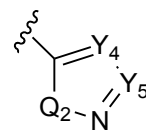
A,



B,



C,



o D;

en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6

miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$ o $-SO_2NR^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^7)-O-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{SR}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ o $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

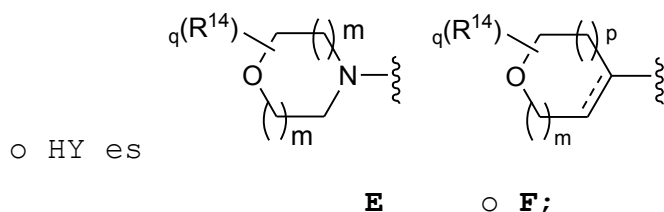
en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente

sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10

miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

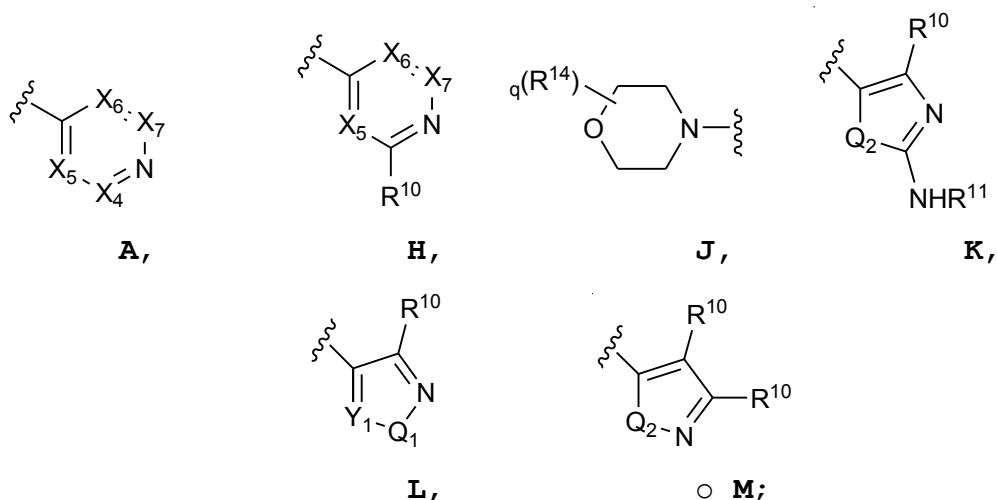
T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por - $N(R^{14b})$ -, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{14b})-, -S(O)₂N(R^{14b})-, -OC(O)N(R^{14b})-, -N(R^{14b})C(O)-, -N(R^{14b})SO₂-, -N(R^{14b})C(O)O-, -NR^{14b} C(O)N(R^{14b})-, -N(R^{14b})S(O)₂N(R^{14b})-, -OC(O)- o -C(O)N(R^{14b})-O- o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

m es 1 ó 2; y

p es 0, 1 ó 2.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 ó 50, en donde HY está seleccionado de:



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

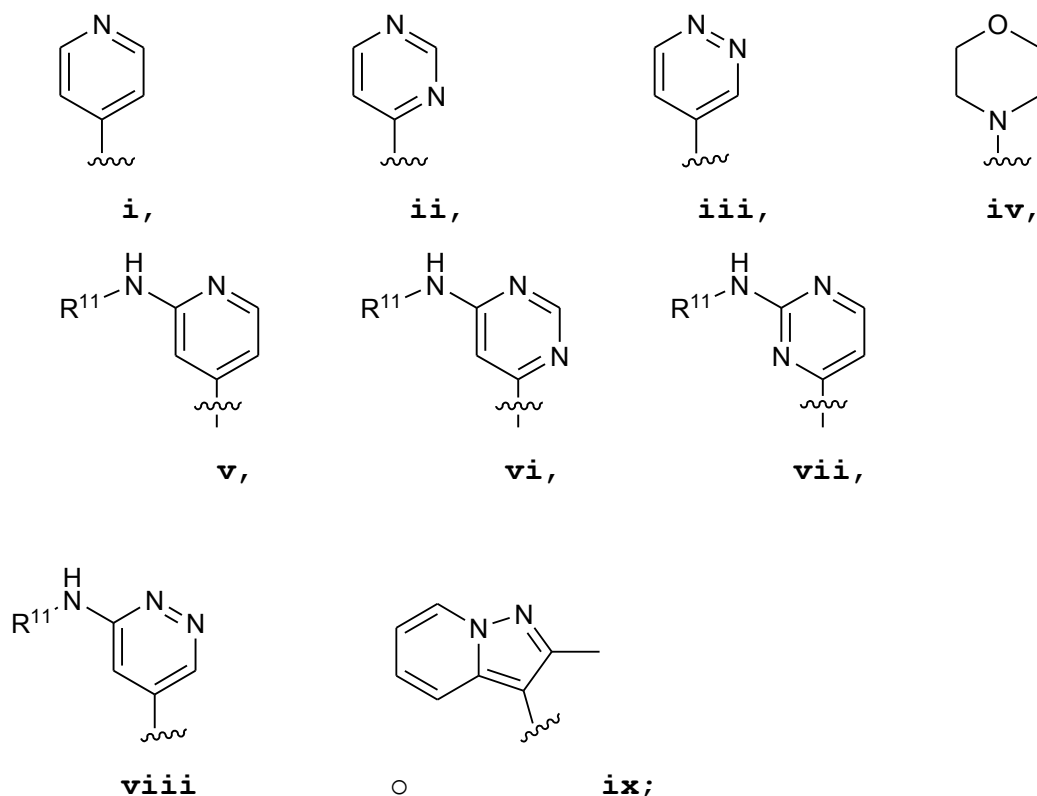
cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7 o Y_1 y Q_1 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 ó 50, en donde HY está seleccionado de:



en donde cada grupo HY está opcionalmente sustituido, de modo opcional, con una o varias apariciones de R^{10} o R^{14} .

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 ó 50, en donde G_1 es N.

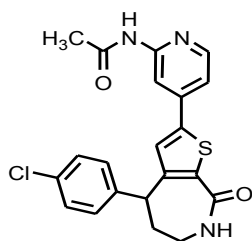
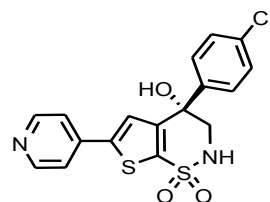
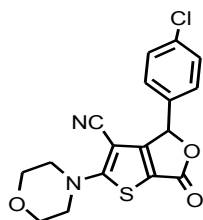
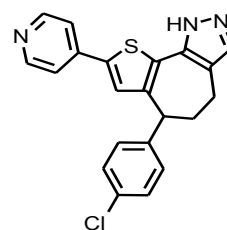
54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 ó 50, en donde G_1 es CR^1 .

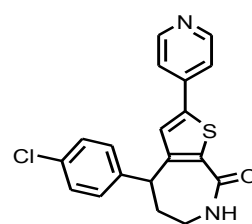
55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 ó 50, en donde el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, haloalquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-3} , -Ohaloalquilo C_{1-3} , -NHC(O)alquilo C_{1-3} , -NHC(O)Nhalquilo C_{1-3} , -NHS(O)₂alquilo C_{1-3} o -C(O)H; y n es 0 a 3.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 55, en donde el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

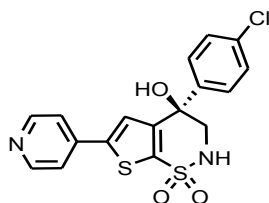
57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 ó 55, en donde R^{12} es OH.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 49 en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste de:

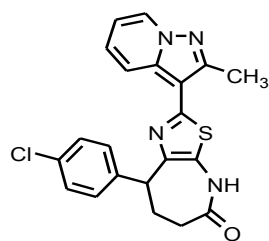
**1****2****3****6**



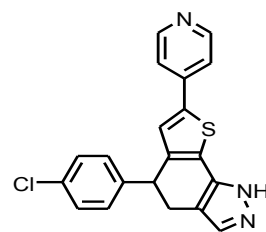
8



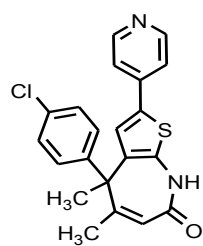
9



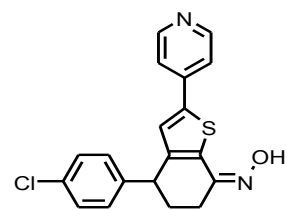
11



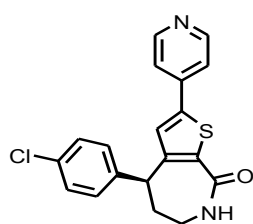
12



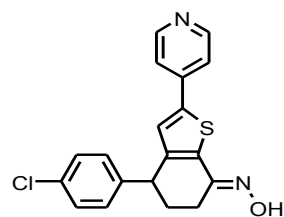
17



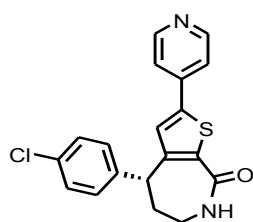
18



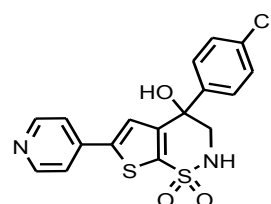
21



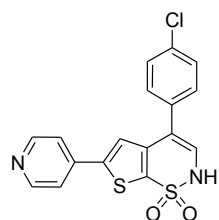
24



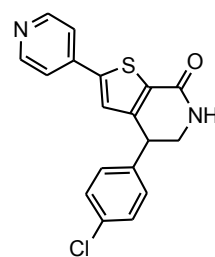
25



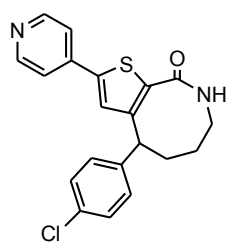
26



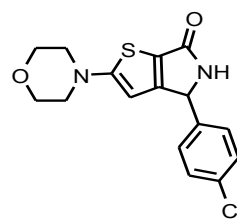
27



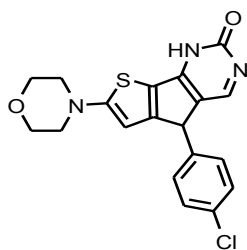
30



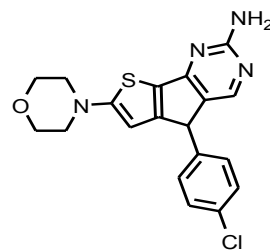
31



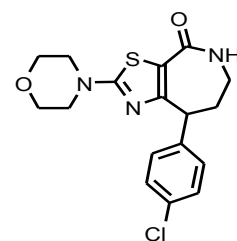
33



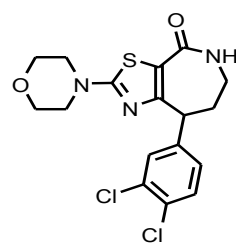
34



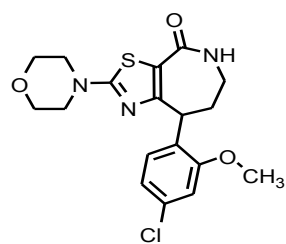
35



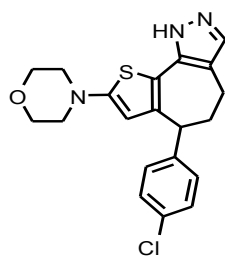
41



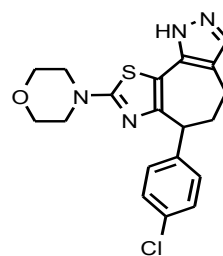
43



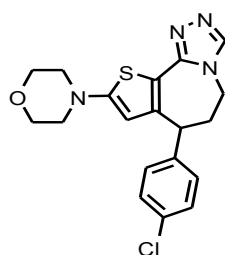
45



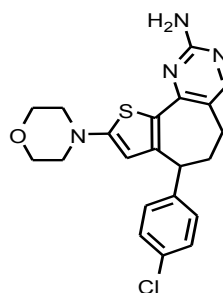
46



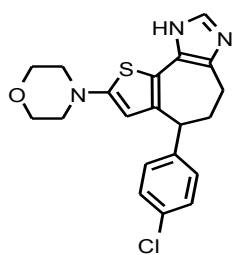
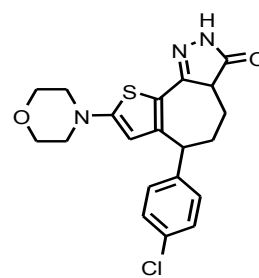
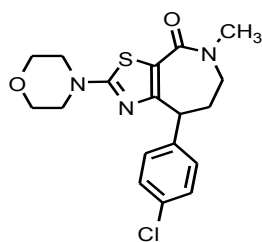
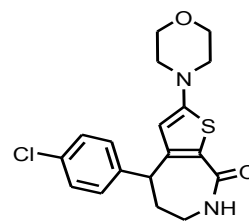
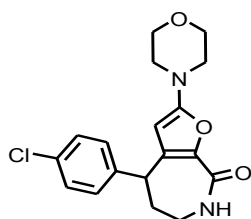
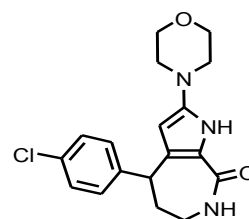
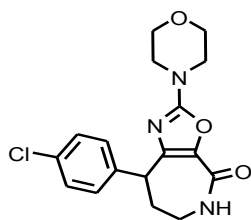
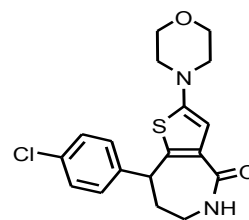
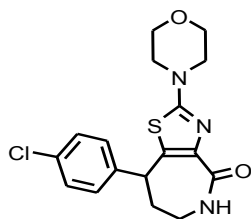
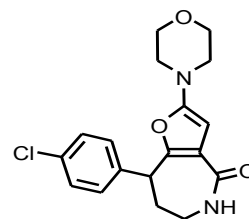
47

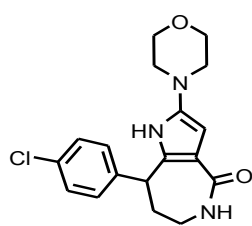


48

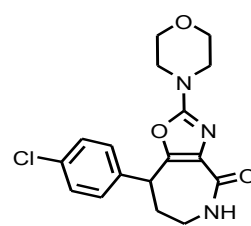


49

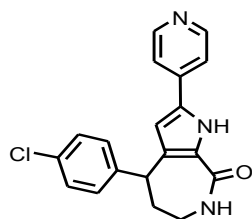
**50****51****52****53****54****55****56****57****58****59**



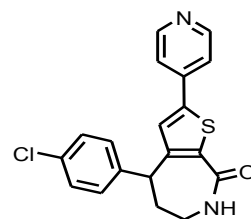
60



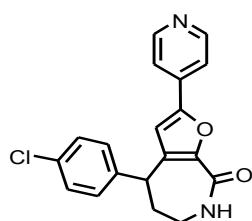
61



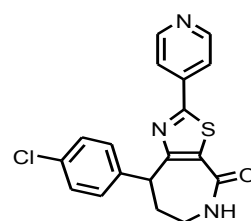
62



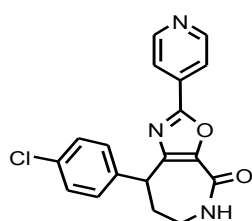
63



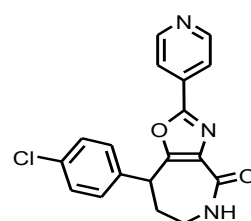
64



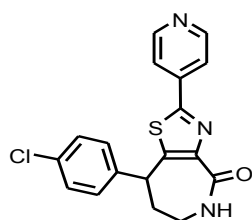
65



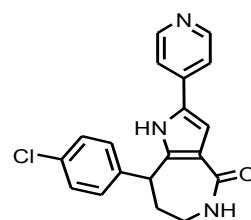
66



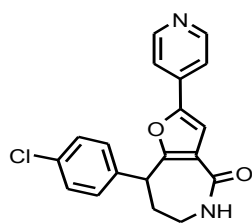
67



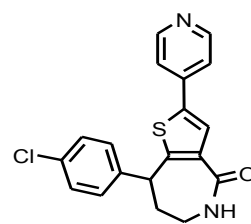
68



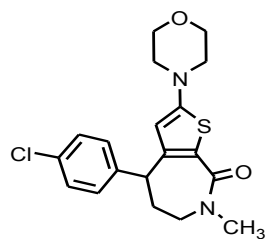
69



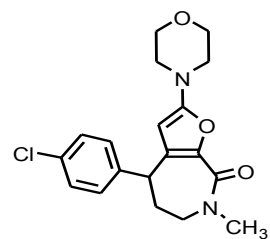
70



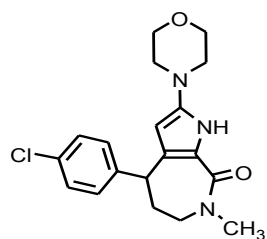
71



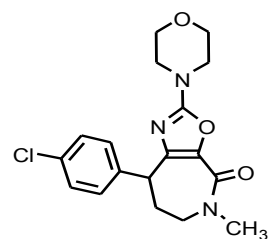
72



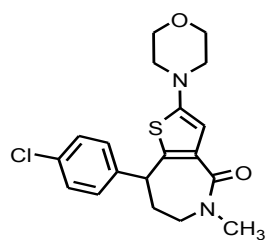
73



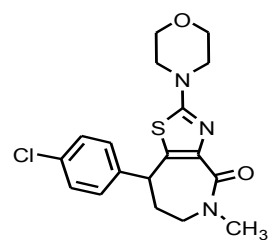
74



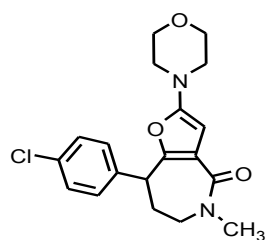
75



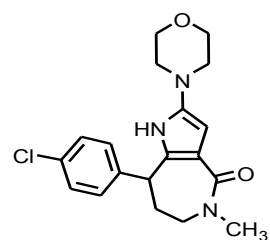
76



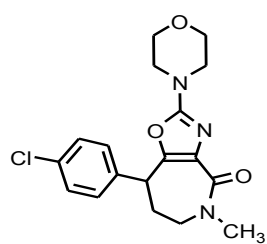
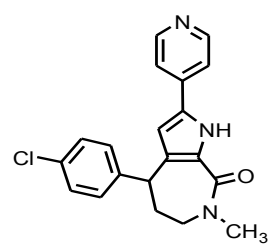
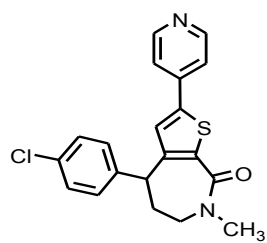
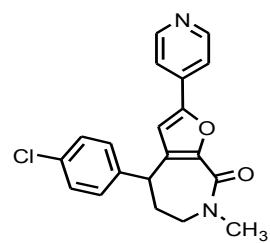
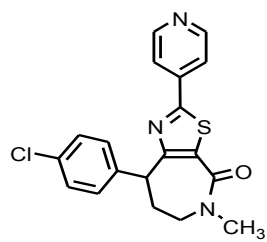
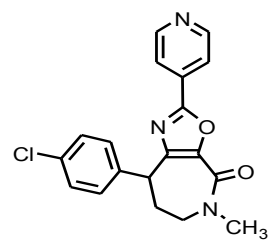
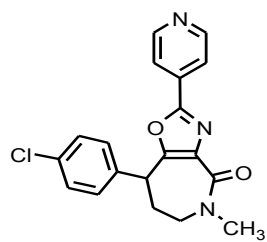
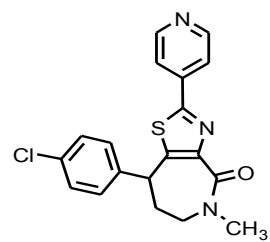
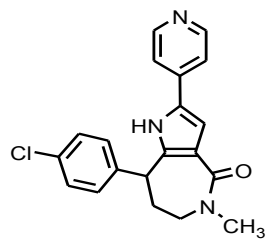
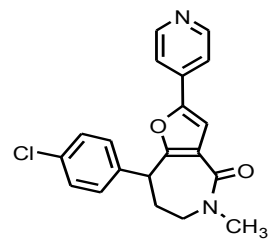
77

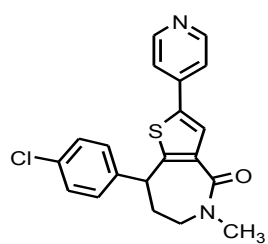
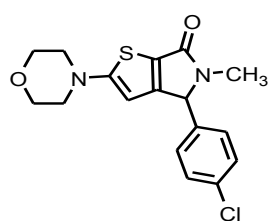
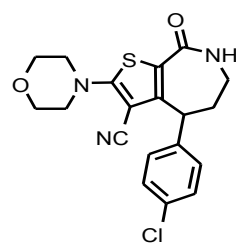
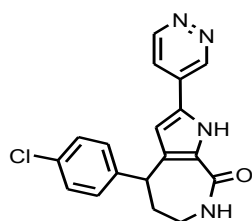
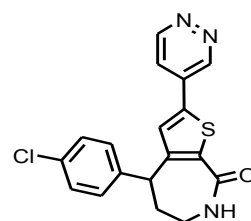
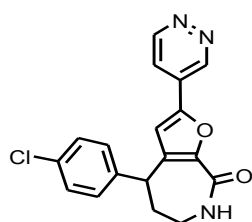
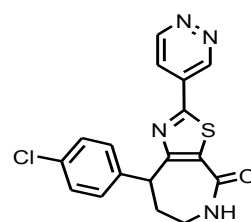
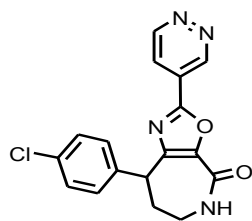
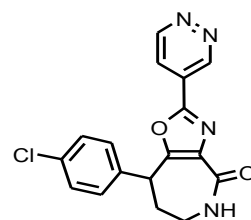


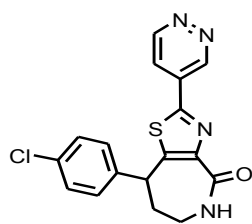
78



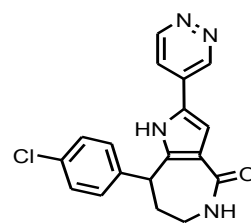
79

**80****81****82****83****84****85****86****87****88****89**

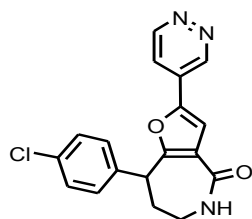
**90****92****93****94****95****96****97****98****99**



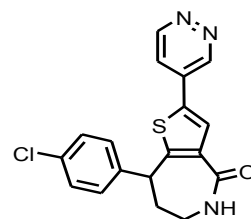
100



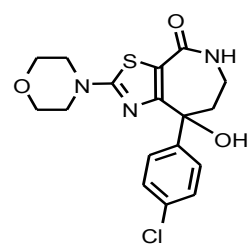
101



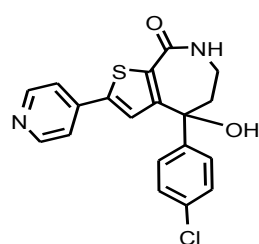
102



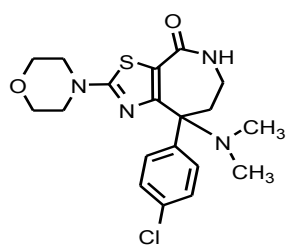
103



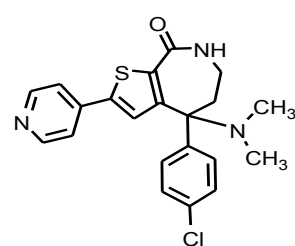
104



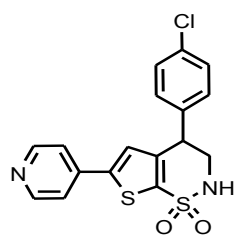
105



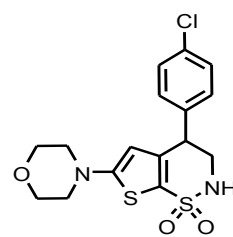
106



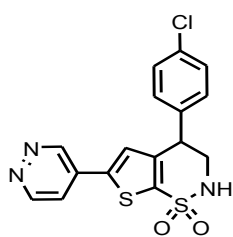
107



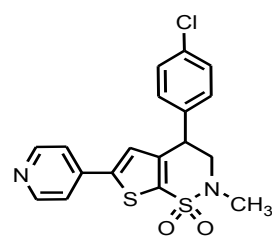
108



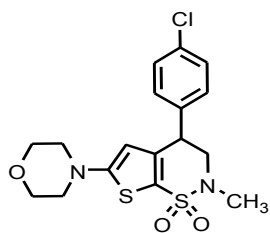
109



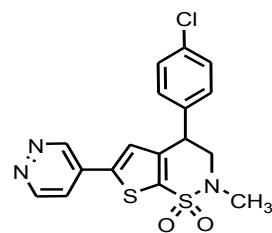
110



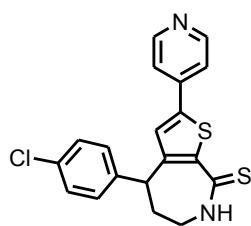
111



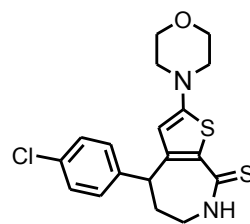
112



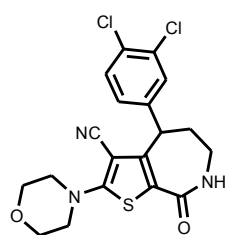
113



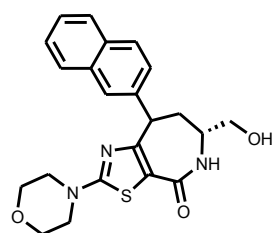
114



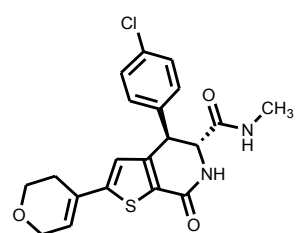
115



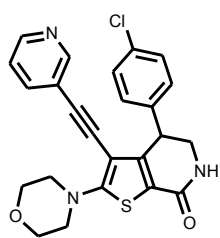
116



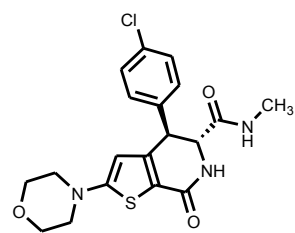
120



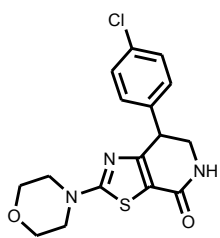
121



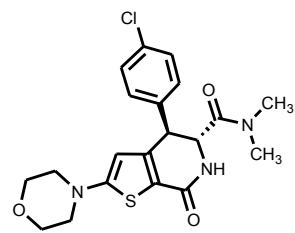
122



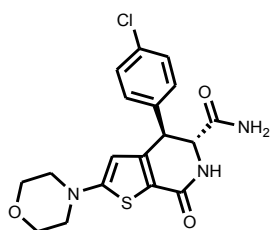
123



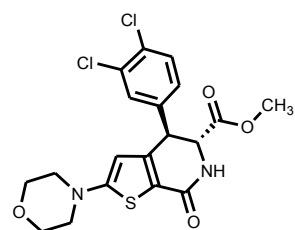
124



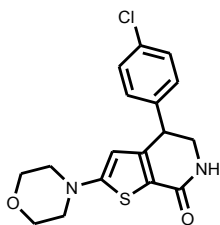
125



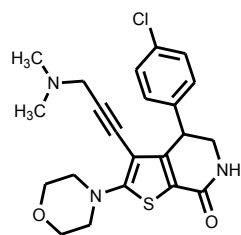
126



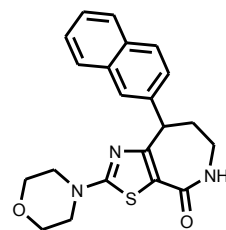
127



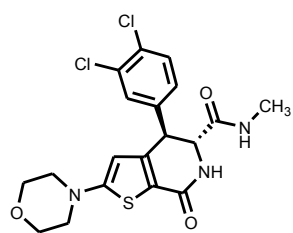
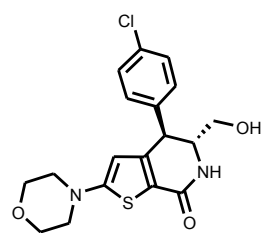
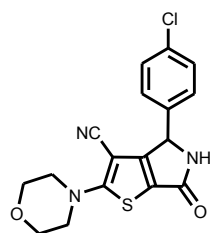
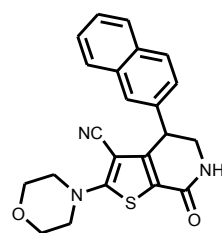
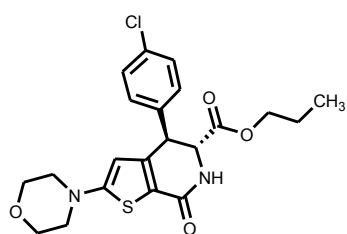
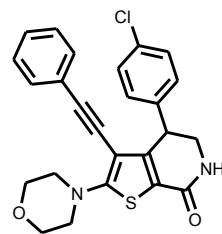
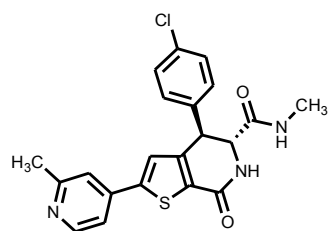
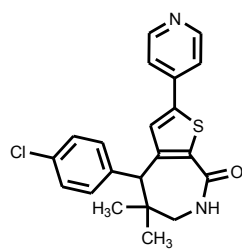
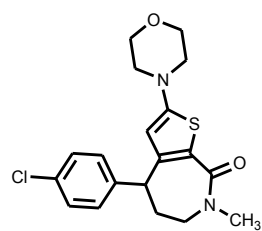
128

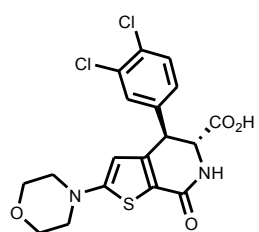
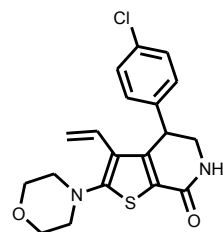
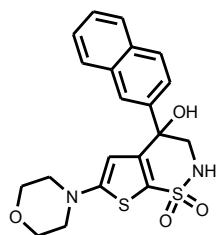
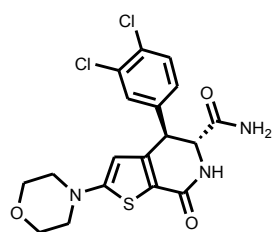
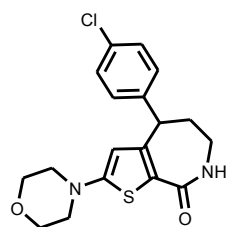
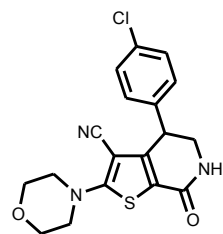
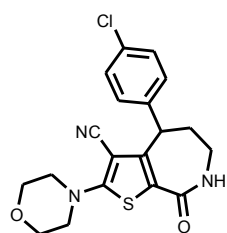
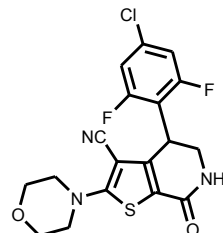
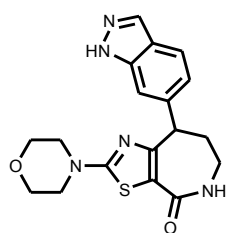
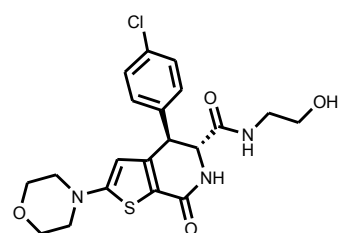


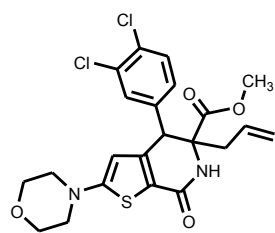
130



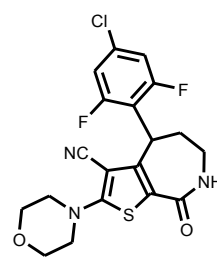
131

**132****133****134****135****136****137****138****140****141**

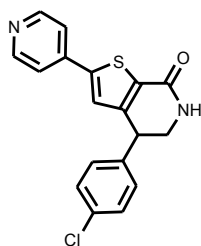
**142****143****144****146****148****149****150****151****152****153**



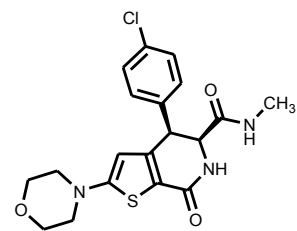
154



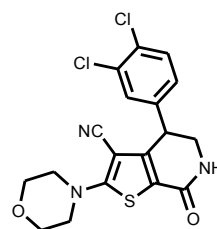
155



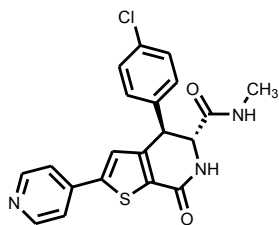
156



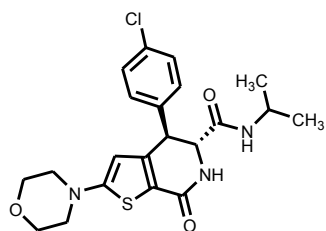
157



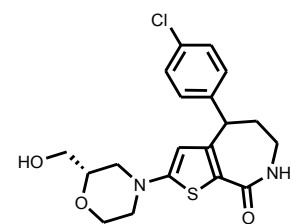
159



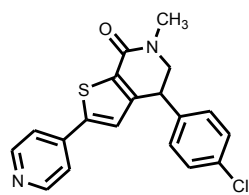
160



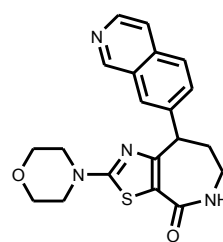
162



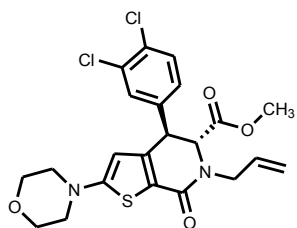
163



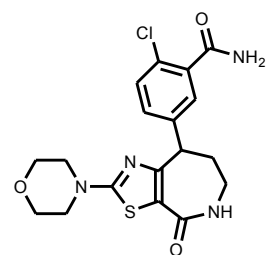
164



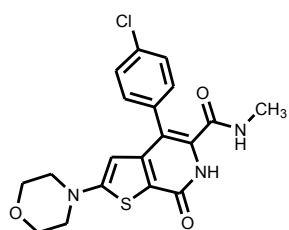
165



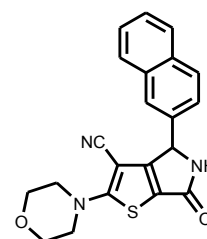
166



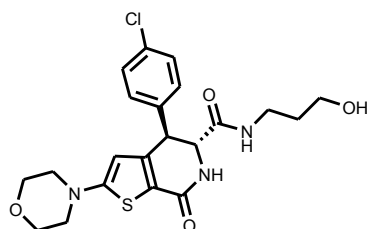
167



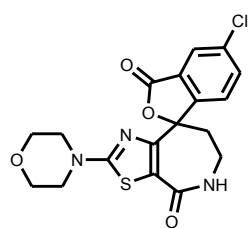
168



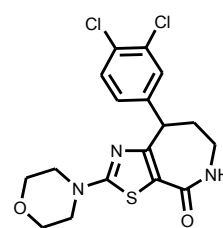
169



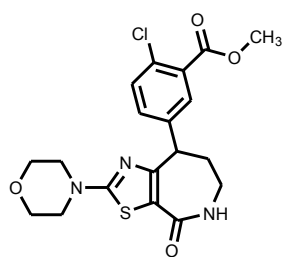
170



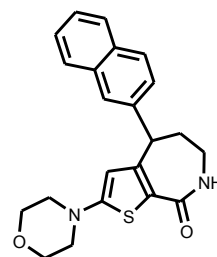
172



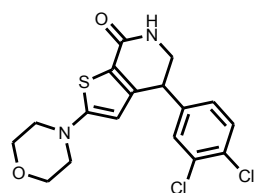
173



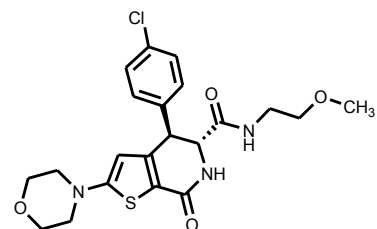
174



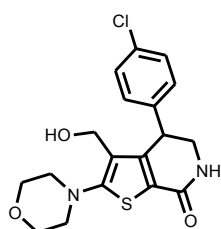
175



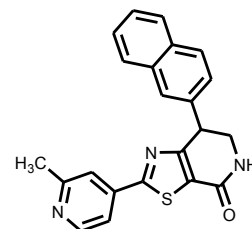
176



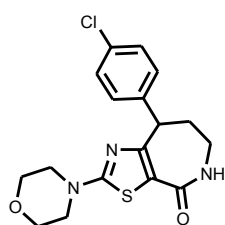
177



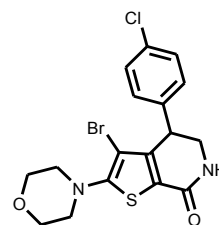
178



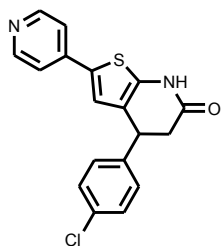
179



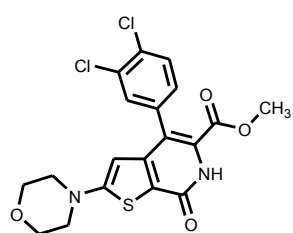
180



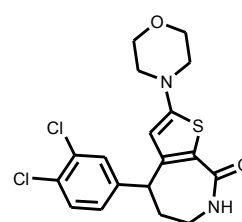
181



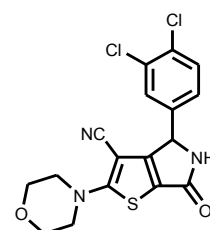
182



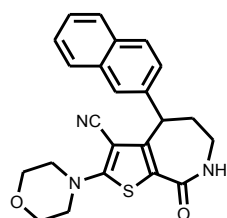
184



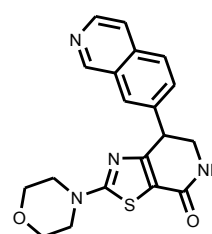
185



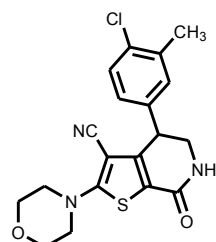
187



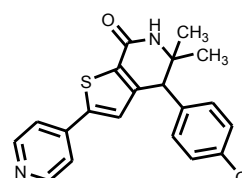
188



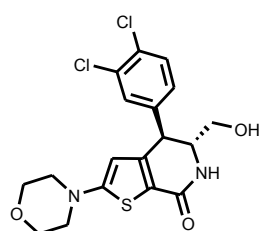
189



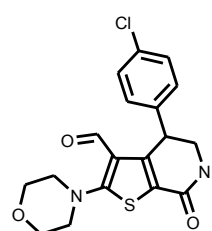
190



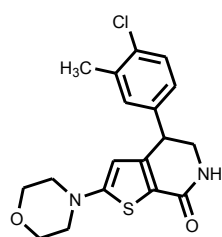
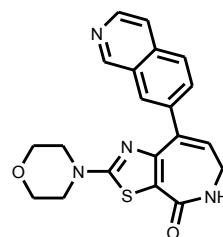
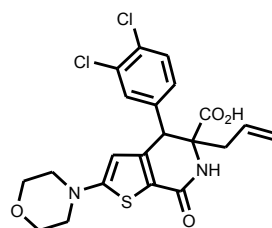
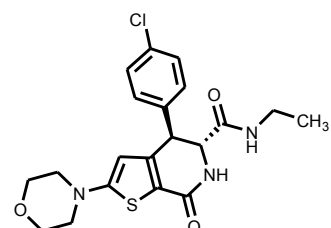
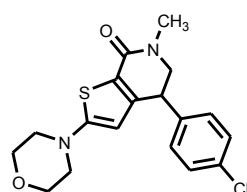
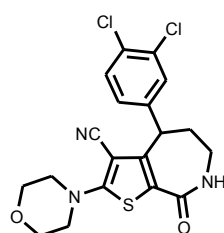
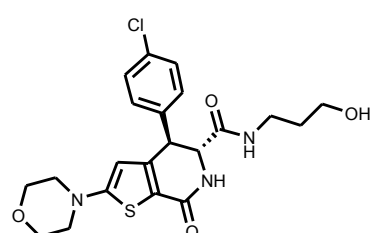
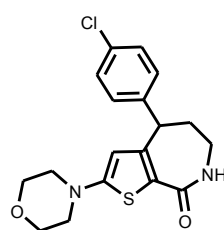
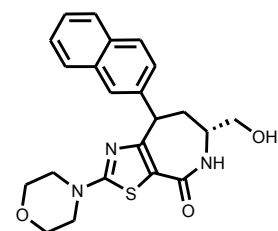
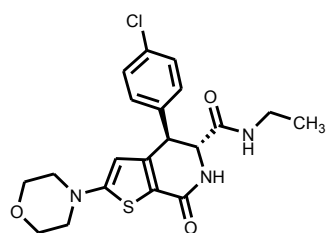
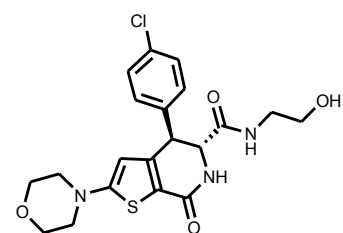
191

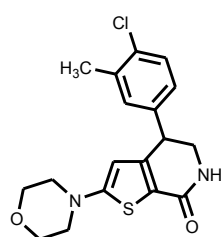
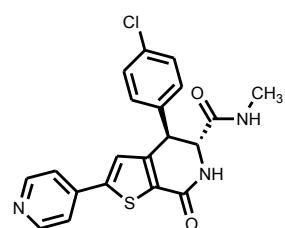
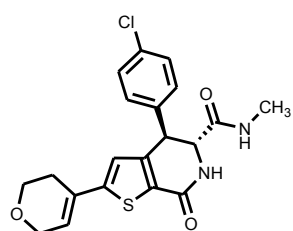
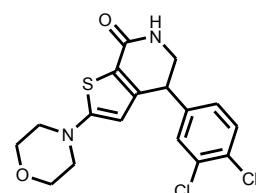
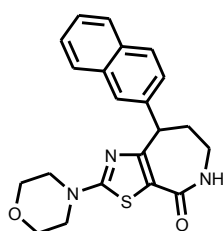
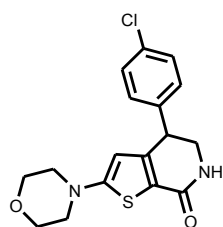
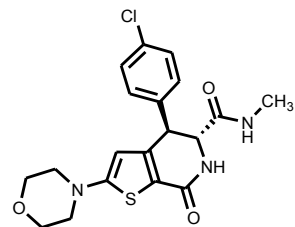
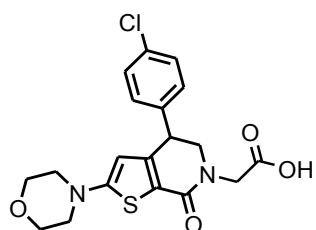
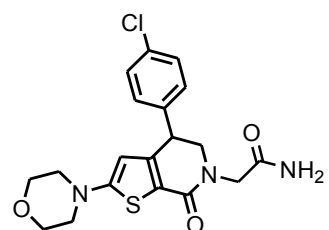


192

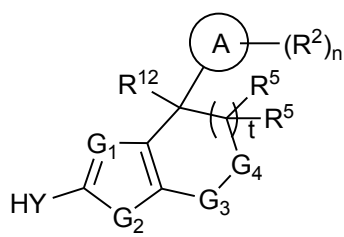


193

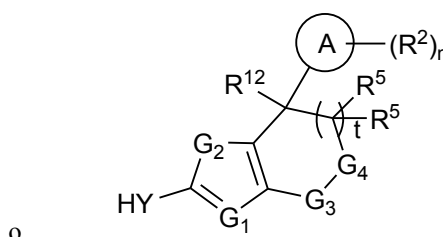
**194****195****196****197****198****199****200****201****202****203****204**

**205****206****207****208****209****211****212****213****214**

59. Un compuesto que tiene la estructura VIII-A o VIII-B:



VIII-A



VIII-B

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G_1 es N o CR^1 , en donde R^1 es H, -CN, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros o $-Z-R^{11}$, en donde:

Z está seleccionado de una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ o $-OC(O)-$;

R^{1a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido y

R^{11} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

G_2 es S, Se, O o NR^3 , donde R^3 es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

G_3 es $C=O$ o SO_2 ;

G_4 es O o NR^{4a} , en donde R^{4a} es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$ o $-V_2-T_2-R^{12d}$ y:

cada aparición de R^{12a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ o dos apariciones de R^{12b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-

10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{12e})O-$; y

T_2 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{13})O-$ o en donde T_2 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido,

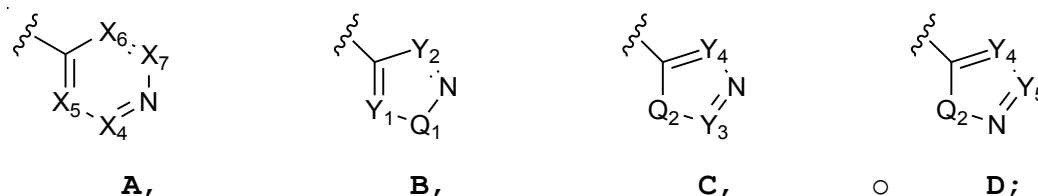
en donde R^{13} es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R^{12} es hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{5a})_2$, cicloalifático de 3-10 miembros, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$ o $-SR^{4a}$;

o R^2 y R^{12} forman un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido;

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

cada aparición de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 e Y_5 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5 , X_6 y X_7 , Y_1 y Q_1 , Y_3 y Q_2 o Y_4 e Y_5 tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$ o $-V_1-T_1-R^{10b}$ en donde:

V_1 es $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, -

$\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{OR}^{10a}-$,
 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{SR}^{10a}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{NR}^7)\text{OR}^{10a}-$,
 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{NR}^7)\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$, $-\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$;

cada aparición de R^{10a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^{10a}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})-$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-\text{O}-$ o en donde T_1 forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{10b} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{SR}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ o $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático

de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{10c} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

R^7 y R^{10c} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^7 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene

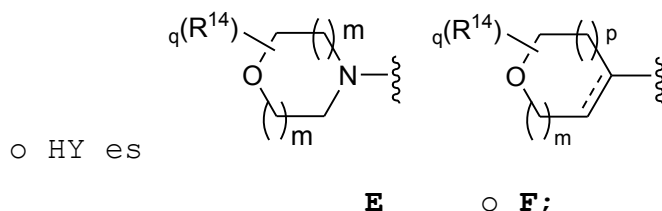
1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{7a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^6 es, de modo independiente, hidrógeno, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{6a} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cada aparición de R^{6b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R^{6b} tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;



en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, en donde:

cada aparición de R^{14a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, flúor, =O, =S, -CN, -NO₂, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ o -

$N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ o dos apariciones de R^{14b} , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14d} es, de modo independiente, hidrógeno o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre,

arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{14e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{14b})-O-$ o en donde T_1 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

q es 0-6;

m es 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

t es 1 ó 2;

cada aparición de R^5 es, de modo independiente, $-R^{15a}$ o $-T_5-R^{15d}$, en donde:

cada aparición de R^{15a} , cuando la valencia y la estabilidad lo permiten, es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, $=O$, $=S$, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{15c}$, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$ o $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ o dos apariciones de R^{15b} ,

tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15c} es, de modo independiente, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , cicloalifático de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15d} es, de modo independiente, hidrógeno, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ o un cicloalifático de 3-10 miembros opcionalmente

sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{15e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_5 es una cadena de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-N(R^{15b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{15b})-$, $-S(O)_2N(R^{15b})-$, $-OC(O)N(R^{15b})-$, $-N(R^{15b})C(O)-$, $-N(R^{15b})SO_2-$, $-N(R^{15b})C(O)O-$, $-NR^{15b}C(O)N(R^{15b})-$, $-N(R^{15b})S(O)_2N(R^{15b})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{15b})O-$ o en donde T_5 o una de sus porciones opcionalmente forma parte de un anillo cicloalifático o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde G_1 es CR^1 o N y G_2 es S.

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde G_1 es CR^1 o N y G_2 es Se.

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde G_1 es CR^1 o N y G_2 es O.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde G_1 es CR^1 o N y G_2 es NR^3 .

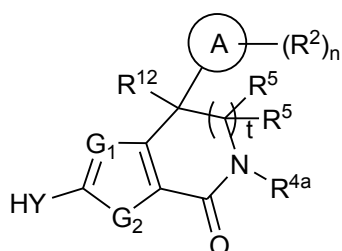
64. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde G_1 es CR^1 y G_2 es S.

65. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde G_1 es N y G_2 es S.

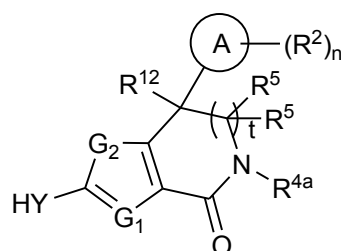
66. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 59-65, en donde when G_1 es CR_1 , R^1 es hidrógeno, CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} o alquino opcionalmente sustituido.

67. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69-65, que tiene la estructura **VIII-A**.

68. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 59-65, que tiene la estructura **VIII-A-i** o **VIII-B-i**

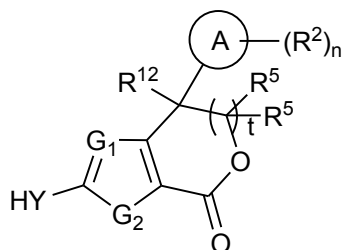


VIII-A-i

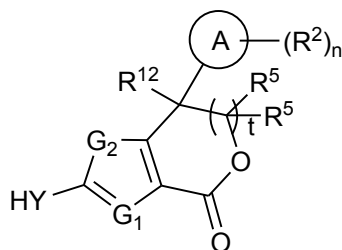


VIII-B-i

69. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 59-65, que tiene la estructura **VIII-A-ii** o **VIII-B-ii**

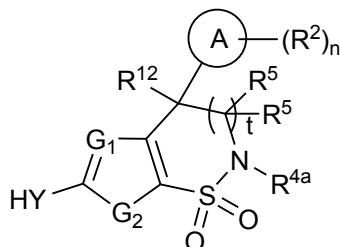
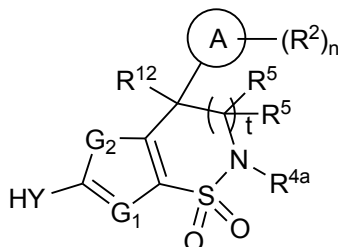


VIII-A-ii

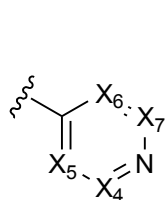
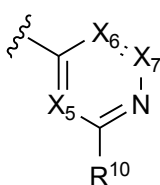
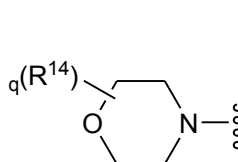
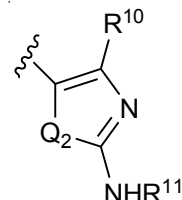
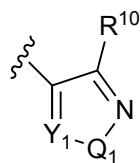
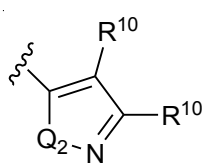
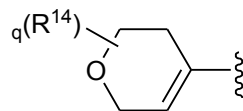


VIII-B-ii

70. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 59-65, que tiene la estructura **VIII-A-iii** o **VIII-B-iii**

**VIII-A-iii****VIII-B-iii**

71. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 59-65, en donde HY está seleccionado de:

**A,****H,****J,****K,****L,****M;****F-i**

en donde cada aparición de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N, siempre que no más que dos apariciones de X_4 , X_5 , X_6 y X_7 son N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es, de modo independiente, S, O o $-NR^6$;

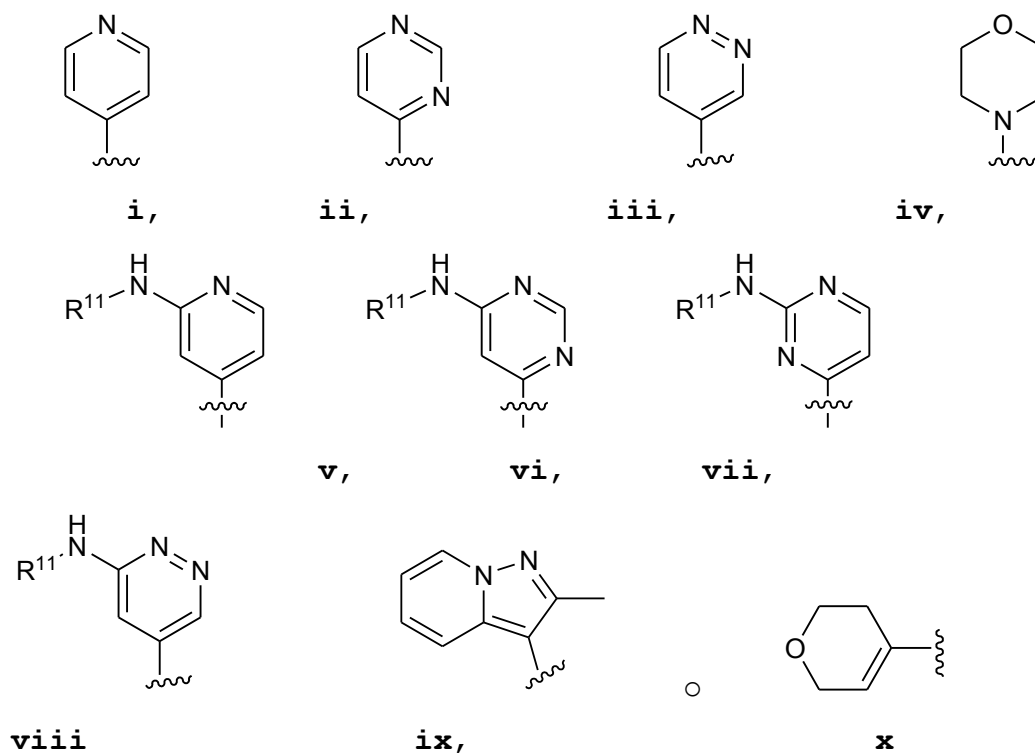
cada aparición de Y_1 es, de modo independiente, $-CR^{10}$ o N;

o en donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7 o Y_1 y Q_1 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo fusionado

opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5-6 miembros o heteroarilo 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde cada aparición de R^{14} es, de modo independiente, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

72. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 59-65, en donde HY está seleccionado de:



en donde cada grupo HY está opcionalmente sustituido, de modo opcional, con una o varias apariciones de R^{10} o R^{14} .

73. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en donde HY está seleccionado de morfolino opcionalmente sustituido (**iv**) o dihidropirano (**x**).

74. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 73, en donde HY está seleccionado de morfolino opcionalmente sustituido (**iv**).

75. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 59-70, en donde el anillo A es un anillo fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina o bencimidazol opcionalmente sustituido.

76. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 75, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con R^2 y cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, haloalquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-3} , -Ohaloalquilo C_{1-3} , -NHC(O)alquilo C_{1-3} , -NHC(O)Nhalquilo C_{1-3} , -NHS(O)₂alquilo C_{1-3} o -C(O)H; y n es 0 a 3.

77. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN, haloalquilo C_{1-3} , -Oalquilo C_{1-3} , -Ohaloalquilo C_{1-3} , -NHC(O)alquilo C_{1-3} , -NHC(O)Nhalquilo C_{1-3} , -NHS(O)₂alquilo C_{1-3} o -C(O)H; y n es 0 a 3.

78. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 ó 2.

79. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde R^{4a} es alifático opcionalmente sustituido.

80. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en donde el alifático opcionalmente sustituido es $-(C(R^{4d})_2)_{1-4}R^{4e}$, en donde R^{4d} es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, R^{4e} es hidrógeno, heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, $COOR^{4f}$ o $CONR^{4f}$, en donde R^{4f} es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

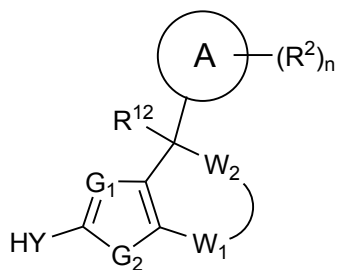
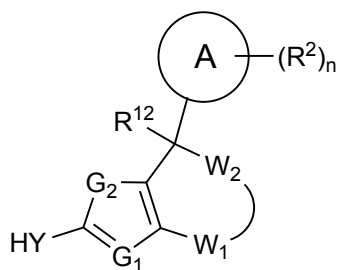
81. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59 en donde cada aparición de R^5 es, de modo independiente, hidrógeno, halo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-C(O)OR^{15b}$, $-CH_2N(R^{15b})_2$, $-CH_2OR^{15b}$, $-CH_2SR^{15c}$, cicloalifático de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

82. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 81, en donde R^{15b} es un grupo alifático opcionalmente sustituido y el grupo alifático opcionalmente sustituido está también opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcóxilo C_{1-6} , amino o dialquil C_{1-6} -amino.

83. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23, 24, 32, 40, 49, 50, 51 y 59 y un portador farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula **I-A** o **I-B**:

**I-A****I-B**

en donde HY, G₁, G₂, R², R¹², W₁, W₂, n y el anillo A son como se describen en la memoria descriptiva. Los compuestos son inhibidores de PI3K y/o mTor y, así, son de utilidad para tratar trastornos proliferativos, inflamatorios o cardiovasculares.

Av. 82 No. 10-62 6th Floor
Bogota
ColombiaTel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned.

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

located at

**40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139,
United States of America**

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO
CONCHA-DELGADO and/or
OLGA GEORGETTE OTERO**of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A. members of
Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of
Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to
pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and
registration of commercial names and commercial ensigns;
registration and renewal of domain names; Prosecution and
obtainment of patents, utility models, industrial designs,
integrated circuits layout-designs and vegetal varieties;
records of mergers, changes of name, assignments,
changes of domicile and address; security interests; liens
and other acts that affect or limit the mentioned industrial
property rights; filing and prosecution of oppositions;
recordal of license of use agreements; filing and prosecution
of cancellation actions, annulment actions, annulment and
reinstatement of right action, and all judicial actions
available for the prosecution of proceedings related to
intellectual property matters, unfair competition, and
protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and
lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including
faculties to enter into settlement agreements, conciliations and
transactions, abandon applications and renounce rights and, in
general, to take all the actions before the competent authorities
in order to duly protect our intellectual property. To the said
mandatories sufficient power is granted hereby to receive
notifications for and on behalf of the Company, to confer
powers on those who are to represent the Company judicially
and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims
and demands that may be presented in connection with the
marks and other intellectual property rights, and to do
everything that may be required before administrative or
judicial officers of any class to comply this power, giving them
likewise faculty to substitute these presents and revoke such
substitutions if necessary.

Done and subscribed in Cambridge, MA USA
February 20, 2013**PODER**

La abajo firmada,

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliada en

**40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139,
Estados Unidos de América**

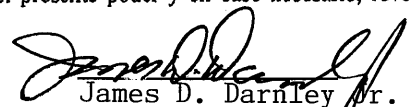
declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE
MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o OLGA
GEORGETTE OTERO**de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A., miembros de Baker &
McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C.,
Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las
autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres
comerciales y enseñanzas comerciales; registro y renovación de
nombres de dominio; trámite y obtención de solicitudes de patentes
de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas
de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales;
inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de
domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda,
embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados
derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de
oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y
tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad,
acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás
acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad
industrial, competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y
demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas,
recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en
acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar
solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las
autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida
protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los
expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a
nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar
a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas
las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros
derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier
orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente
facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar
dichas sustituciones.

Dado y firmado en


James D. Darnley Jr.

Vice President & Chief IP Counsel

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 20th day of February
20 13, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That James D. Darnley Jr.
of legal age and domiciled in
Massachusetts USA
set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as
Vice President & Chief IP Counsel
of the corporate person
4. That the corporate person
having its home office in
40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139 USA
is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

Board of Directors resolution dated March 11, 2002.

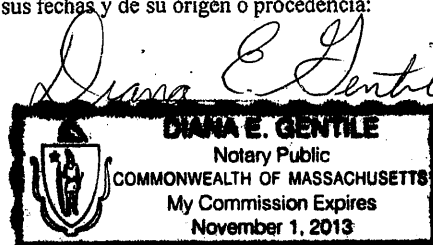
The Restated Certificate of Incorporation was filed in May 14, 2008 and the most recent version of the By-laws was adopted on the same date

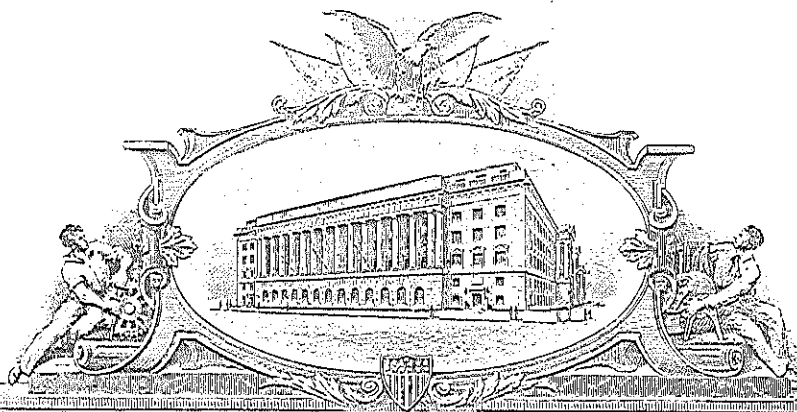
CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de
de 20, el suscrito Notario

DA FE

1. Que
mayor y domiciliado
en
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de la persona jurídica
4. Que la persona jurídica
con sede en
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:





A 7401766

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

August 08, 2013

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JULY 24, 2013.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

N. WILLIAMS
Certifying Officer

502432101 07/24/2013

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT
CONVEYING PARTY DATA	
Name	Execution Date
Takeda Pharmaceutical Company Limited	07/23/2013
RECEIVING PARTY DATA	
Name:	Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Street Address:	40 Landsdowne St.
City:	Cambridge
State/Country:	MASSACHUSETTS
Postal Code:	02139
PROPERTY NUMBERS Total: 1	
Property Type	Number
Application Number:	61392515
CORRESPONDENCE DATA	
Fax Number:	6175025002
<i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>	
Phone:	617-248-5000
Email:	PatentDocket@choate.com, sbernard@choate.com
Correspondent Name:	Choate, Hall & Stewart
Address Line 1:	Two International Place
Address Line 4:	Boston, MASSACHUSETTS 02110
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	2003886-0348
NAME OF SUBMITTER:	Daniel A. Klein
Signature:	/Daniel A. Klein/
Date:	07/24/2013
Total Attachments: 3 source=2003886-0348 - MPI10_015P1M - TPC to MPI#page1.tif source=2003886-0348 - MPI10_015P1M - TPC to MPI#page2.tif source=2003886-0348 - MPI10_015P1M - TPC to MPI#page3.tif	

OP \$40.00 61392515

502432101

PATENT
REEL: 030867 FRAME: 0994

ASSIGNMENT

WHEREAS, TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, (hereinafter "ASSIGNOR") of 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPAN, is aware of the patent application entitled:

HETEROARYLS AND USES THEREOF; and

- ☐ prepared for filing in the United States Patent and Trademark Office; or
- ☒ identified by United States Application Serial No. 61/392,515 filed in the United States Patent and Trademark Office on October 13, 2010; or
- ☐ identified by International Patent Application No. _____ filed on _____; and
- ☐ is also aware of the following priority applications:

Serial No.: _____; Filed: _____

WHEREAS MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (hereinafter "ASSIGNEE"), having a usual place of business at 40 Landsdowne St., Cambridge, MA, 02139, desires to acquire or confirm an interest therein;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern be it known that, in consideration of agreements previously and duly entered into between the parties, and/or for other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby confirms and/or declares that it has sold, assigned, and transferred and/or does hereby sell, assign, and transfer unto said ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives, its entire right, title, and interest in and throughout the United States of America, its territories, and all foreign countries, in and to any and all inventions described in the patent application, and/or any priority applications noted above; and hereby confirm that its sale, assignment and transfer is and was effective at least as of the filing date of the patent application and/or priority application. ASSIGNOR'S sale, assignment and transfer applies to the above-referenced patent application, and to any application that is based in whole or in part on the patent application, including to divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, reexamination and other applications, for example that claim priority to the patent application. Also, this sale, assignment and transfer pertains to any and all other rights arising under or pursuant to any and all international agreements, treaties, or laws relating to the protection of industrial property, including all rights of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and in and to any such patent(s) as may issue thereon including any and all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and foreign countries; said inventions, applications, and patent(s) to be held and enjoyed by ASSIGNEE for its own use and for its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which said patent(s) may be granted as fully and entirely as the same would have been held by ASSIGNOR had this sale, assignment and transfer not been made;

11

AND, ASSIGNOR hereby acknowledges that this Assignment, being of its entire right, title, and interest in and to the inventions, carries with it the right in ASSIGNEE, by attorneys and agents of ASSIGNEE's selection, to apply for and receive any and all patent(s) for said inventions in its own name;

AND, ASSIGNOR hereby further agrees for itself and its executors and administrators to execute upon request any other lawful documents and likewise to perform any other lawful acts which may be deemed necessary to secure fully the patent(s) to ASSIGNEE, its successors, assignees, and legal representatives, but at its expense and charges, including the execution of application for patents in foreign countries, the execution of substitution, reissue, divisional or continuation applications, and the giving of testimony, preliminary statements, or other statements in any interference or other proceeding in which the inventions or any applications or patents directed to the inventions may be involved by communicating to the ASSIGNEE all facts ASSIGNOR knows relating to the inventions and their history, and generally by doing everything possible which ASSIGNEE shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for the inventions and for vesting title in the inventions and all applications for patent and all patents on the inventions in ASSIGNEE;

AND, ASSIGNOR further hereby authorizes ASSIGNEE or its attorneys or agents to insert the correct serial number(s) and/or filing date(s) into this assignment document, if appropriate;

AND, ASSIGNOR hereby appoints ASSIGNEE as its common agent for purposes of prosecuting international patent applications and any national patent applications for which such common agency is recognized;

AND, ASSIGNOR hereby requests the Director of Patents and Trademarks of the United States to issue any and all patent(s) as shall be granted upon said application or applications based thereon to ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives;

AND, ASSIGNOR covenants with said ASSIGNEE that no assignment, grant, mortgage, license, or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by ASSIGNOR, and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by ASSIGNOR.

IN TESTIMONY WHEREOF, ASSIGNOR by its duly authorized representative acting on his own free will have caused this instrument to be duly executed and have hereunto set his hand and affixed his seal on the dates set forth below.

SIGNED this 23rd day of July, 2013.

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED

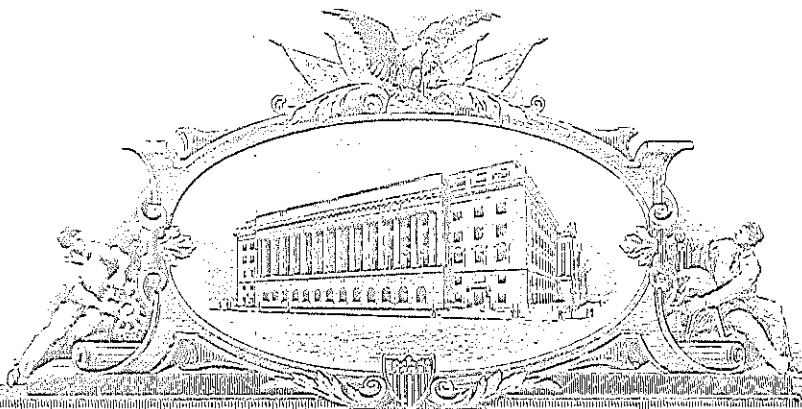
By: *Yoichi Okumura*
Name: Yoichi Okumura
Title: General Manager
Intellectual Property Department

Witness Signature:
Haruyo Kondo
Name (please print): Haruyo KONDO

2013/7/23
Date

Witness Signature:
Regina Levesque
Name (please print): Regina LEVESQUE

2013/7/23
Date



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

August 08, 2013

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JULY 24, 2013.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'N. Williams', is written over the printed name.

N. WILLIAMS
Certifying Officer.

502432134 07/24/2013

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1

Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT
CONVEYING PARTY DATA	
Name	Execution Date
Masaaki Hirose	07/23/2013
RECEIVING PARTY DATA	
Name:	Takeda Pharmaceutical Company Limited
Street Address:	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
City:	Osaka
State/Country:	JAPAN
Postal Code:	541-0045
PROPERTY NUMBERS Total: 1	
Property Type	Number
Application Number:	61392515
CORRESPONDENCE DATA	
Fax Number:	6175025002
<i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>	
Phone:	617-248-5000
Email:	PatentDocket@choate.com, sbernard@choate.com
Correspondent Name:	Choate, Hall & Stewart
Address Line 1:	Two International Place
Address Line 4:	Boston, MASSACHUSETTS 02110
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	2003886-0348
NAME OF SUBMITTER:	Daniel A. Klein
Signature:	/Daniel A. Klein/
Date:	07/24/2013
Total Attachments: 3 source=2003886-0348 - MPI10_015P1M - Hirose to TPC#page1.tif source=2003886-0348 - MPI10_015P1M - Hirose to TPC#page2.tif source=2003886-0348 - MPI10_015P1M - Hirose to TPC#page3.tif	

OP \$40.00 61392515

502432134

PATENT
REEL: 030868 FRAME: 0116

Attorney Docket No: 2003886-0348

ASSIGNMENT

WHEREAS, MASAOKI HIROSE, (hereinafter "ASSIGNOR") of c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPAN, is aware of the patent application entitled:

HETEROARYLS AND USES THEREOF; and

- ☐ prepared for filing in the United States Patent and Trademark Office; or
- ☒ identified by United States Application Serial No. 61/392,515 filed in the United States Patent and Trademark Office on October 13, 2010; or
- ☐ identified by International Patent Application No. _____ filed on _____; and
- ☐ is also aware of the following priority applications:

WHEREAS TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (hereinafter "ASSIGNEE"), having a usual place of business at 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPAN, desires to acquire or confirm an interest therein;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern be it known that, in consideration of agreements previously and duly entered into between the parties, and/or for other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby confirms and/or declares that it has sold, assigned, and transferred and/or does hereby sell, assign, and transfer unto said ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives, its entire right, title, and interest in and throughout the United States of America, its territories, and all foreign countries, in and to any and all inventions described in the patent application, and/or any priority applications noted above; and hereby confirm that its sale, assignment and transfer is and was effective at least as of the filing date of the patent application and/or priority application. ASSIGNOR'S sale, assignment and transfer applies to the above-referenced patent application, and to any application that is based in whole or in part on the patent application, including to divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, reexamination and other applications, for example that claim priority to the patent application. Also, this sale, assignment and transfer pertains to any and all other rights arising under or pursuant to any and all international agreements, treaties, or laws relating to the protection of industrial property, including all rights of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and in and to any such patent(s) as may issue thereon including any and all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and foreign countries; said inventions, applications, and patent(s) to be held and enjoyed by ASSIGNEE for its own use and for its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which said patent(s) may be granted as fully and entirely as the same would have been held by ASSIGNOR had this sale, assignment and transfer not been made;

AND, ASSIGNOR hereby acknowledges that this Assignment, being of its entire right, title, and interest in and to the inventions, carries with it the right in ASSIGNEE, by attorneys and agents of ASSIGNEE's selection, to apply for and receive any and all patent(s) for said inventions in its own name;

AND, ASSIGNOR hereby further agrees for itself and its executors and administrators to execute upon request any other lawful documents and likewise to perform any other lawful acts which may be deemed necessary to secure fully the patent(s) to ASSIGNEE, its successors, assignees, and legal representatives, but at its expense and charges, including the execution of application for patents in foreign countries, the execution of substitution, reissue, divisional or continuation applications, and the giving of testimony, preliminary statements, or other statements in any interference or other proceeding in which the inventions or any applications or patents directed to the inventions may be involved by communicating to the ASSIGNEE all facts ASSIGNOR knows relating to the inventions and their history, and generally by doing everything possible which ASSIGNEE shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for the inventions and for vesting title in the inventions and all applications for patent and all patents on the inventions in ASSIGNEE;

AND, ASSIGNOR further hereby authorizes ASSIGNEE or its attorneys or agents to insert the correct serial number(s) and/or filing date(s) into this assignment document, if appropriate;

AND, ASSIGNOR hereby appoints ASSIGNEE as its common agent for purposes of prosecuting international patent applications and any national patent applications for which such common agency is recognized;

AND, ASSIGNOR hereby requests the Director of Patents and Trademarks of the United States to issue any and all patent(s) as shall be granted upon said application or applications based thereon to ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives;

AND, ASSIGNOR covenants with said ASSIGNEE that no assignment, grant, mortgage, license, or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by ASSIGNOR, and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by ASSIGNOR.

IN TESTIMONY WHEREOF, ASSIGNOR by its duly authorized representative acting on his own free will have caused this instrument to be duly executed and have hereunto set his hand and affixed his seal on the dates set forth below.

Masaaki Hirose
Name: MASA AKI HIROSE

2013/7/23
Date

Witness Signature:
Haruyo Kondo
Name (please print): Haruyo KONDO

2013/7/23
Date

Witness Signature:
Regina Levesque
Name (please print): Regina LEVESQUE

2013/7/23
Date

A 7431786

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A QUIEN PUEDA INTERESAR:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos.

08 DE AGOSTO, 2013

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE EL ANEXO ES UNA COPIA VERDADERA DEL DOCUMENTO REGISTRADO EN EL ARCHIVO DE ESTA OFICINA EL 24 DE JULIO DE 2013:



Por la autoridad del
Sub Secretario de Comercio para la
Propiedad Intelectual y el Director de la
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos.

- firmado -

N. WILLIAMS

Funcionario Certificador.

502432134

07/24/2013

TRASPASO DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1

Versión Hoja de estilo v1.1

TIPO DE SOLICITUD	NUEVO TRASPASO	
NATURALEZA DE LA CESIÓN:	TRASPASO	
INFORMACIÓN DEL CESIONARIO		
Nombre	Fecha de ejecución	
Masaaki Hirose	07/23/2013	
INFORMACIÓN DE LA PARTE QUE LA RECIBE:		
Nombre:	Takeda Pharmaceutical Company Limited	
Dirección:	1-1, Doshomachi 4-Chome, Chuo-Ku, Osaka-shi	
Ciudad:	Osaka	
Estado/País:	Japón	
Código postal:	541-0045	
NÚMERO DE PROPIEDADES Total: 1		
Tipo de Propiedad	Número	Nombre de la Marca
Número de Solicitud	61392515	
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA		
Número de fax:	6175025002	
<i>La correspondencia se enviará vial correo de EE.UU. cuando el intento de fax no sea satisfactorio.</i>		
Teléfono:	617-248-5000	
Correo electrónico:	PatentDocket@choate.com , sbernard@choate.com	
Nombre del Corresponsal:	Choate, Hall & Stewart	
Dirección Línea 1:	Two International Place	
Dirección Línea 4:	Boston, MASSACHUSETTS 02110	
NÚMERO DE REGISTRO DEL ABOGADO:	2003886-0348	
NOMBRE DEL REMITENTE:	Daniel A. Klein	
Firma:	/Daniel A. Klein/	
Fecha:	07/24/2013	
Total de Adjuntos: 3		
Fuente=2003886-0348 – MPI10_015P1M – Hirose to TPC#page1.tif		
Fuente=2003886-0348 – MPI10_015P1M – Hirose to TPC#page2.tif		
Fuente=2003886-0348 – MPI10_015P1M – Hirose to TPC#page3.tif		

OP \$40.00 61392515

502432134

PATENTE
ROLLO: 030868 CUADRO: 0116

TRASPASO

CONSIDERANDO QUE, **MASAAKI HIROSE**, (de aquí en adelante "CEDENTE") a nombre de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPON está al tanto de la solicitud de patente titulada:

HETEROARILOS Y USOS DE LOS MISMOS; y

- ___ Listo para presentación en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos; o
- X Identificado con el Número de Serie de Aplicaciones de los Estados Unidos: 61/392,515 presentado en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos el 13 de octubre de 2010; o
- ___ Identificado con el Numero de Solicitud de Patentes Internacionales: ___ presentado en ___; y
- ___ Esta también al tanto de las siguientes solicitudes prioritarias:

CONSIDERANDO QUE, **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** (de aquí en adelante "CESIONARIO") con un domicilio fijo en **1-1, Doshomachi 4-Chome, Chuo-Ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPON**, desea adquirir o confirmar su interés en el presente;

AHORA, POR LO TANTO, para todos aquellos a quienes pueda interesar que se sepa que, en consideración con los acuerdos previa y debidamente celebrados entre la partes y/o de otras consideraciones convenientes y valiosas, el receptor quien es por la presente reconocido, CEDENTE por la presente confirma y/o declara que ha vendido, traspasado y transferido y/o él por la presente vende, traspasa y transfiere a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados, su entero derecho y título e interés en el mismo a lo largo de los Estados Unidos de América, sus territorios y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones descritas en la solicitud de patente, y/o cualesquiera solicitudes prioritarias señaladas anteriormente; y por la presente se confirma que es y ha sido eficaz su venta, traspaso y transferencia, por lo menos a partir de la presentación de la solicitud de la patente y/o solicitud prioritaria.

La venta, traspaso y transferencia aplica a la solicitud de la patente anteriormente referenciada y a cualquier solicitud que esté basada en su totalidad o en parte a dicha solicitud de patente, incluidas las solicitudes divisionales, en curso, suplentes, renovaciones, re-ediciones, re-exanimaciones entre otras, por ejemplo aquellas que reivindiquen antigüedad a la solicitud de patente. Además, esta venta, traspaso y transferencia que se refiere a cualquier y todos los derechos que surjan de o en virtud a cualquier o todos los acuerdos internacionales, tratados o leyes concernientes con la protección de la propiedad industrial, incluidos todos los derechos de prioridad de acuerdo con el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial y en y para cualquier tipo de patente(s) de los que puedan emitir de la misma, incluidas cualquier y todas las patentes originales y reeditadas que han sido o serán expedidas en los Estados Unidos y países extranjeros; dichas invenciones, solicitudes y patentes, en poder y para disfrutar por el CESIONARIO su propio uso y para sus sucesores, representantes legales y designados, en toda la extensión y uso para lo que las patentes fueron otorgadas, tan plena y completamente como las mismas se habría(n) celebrado y disfrutado por el CEDENTE, si la venta, traspaso y transferencia no se hubiere efectuado.

Y, el CEDENTE, por la presente reconoce que este Traspaso, siendo su entero derecho y título e interés en el mismo y las invenciones, lleva consigo el derecho del CESIONARIO, por los abogados y agentes seleccionados por parte del CESIONARIO, para solicitar y recibir cualquier y todas las patentes para dichas invenciones en nombre propio;

Y, el CEDENTE, por la presente además acuerda para sí mismo, sus ejecutores y administradores, ejecutar bajo petición cualesquiera otros documentos legales igual para llevar a cabo cualesquiera otros actos legales considerados necesarios para asegurar la entrega de la(s) patente(s) al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados, a su cargo y costo, incluidos la ejecución de la solicitud de patentes en países extranjeros, la ejecución de solicitudes de sustitución, reedición, divisionales o de continuación, y la declaración de testimonios, declaraciones preliminares, u otras declaraciones o cualquier interferencia u otro procedimiento en el cual las invenciones o cualesquiera solicitudes o patentes dirigidas a las invenciones puedan estar involucrados mediante la comunicación al CESIONARIO de todos los hechos que el CEDENTE conozca en relación con las invenciones y su historia y, en general,

haciendo todo lo posible según el CESIONARIO considere conveniente, para ayudar en la seguridad y mantenimiento debido a la protección de la patente para las invenciones y para la otorgación del título de las mismas y todas las solicitudes para la patente y las patentes sobre las invenciones del CESIONARIO;

Y, el CEDENTE, por la presente además autoriza al CESIONARIO o sus abogados o agentes a insertar el/los número(s) de serial correcto(s) y/o presentar la/las fecha(s) en este documento de traspaso, si es este el caso;

Y, el CEDENTE, por la presente designa al CESIONARIO como su agente común con el propósito de llevar a cabo solicitudes de patentes internacionales y cualesquiera solicitudes de patentes nacionales para las cuales dicha agencia común es reconocida;

Y, el CEDENTE, por la presente hace una petición al Director de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para expedir cualquier o todas las patentes como serían otorgadas sobre dicha solicitud o solicitudes basadas en relación con el mismo CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados;

Y, el CEDENTE, pacta con el mencionado CESIONARIO, que ningún traspaso, cesión, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y propiedad aquí pactas ha sido realizado a otras personas por el CEDENTE y que el CEDENTE posee el pleno derecho a pactar lo mismo que se encuentra aquí expresado.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el CEDENTE por medio de sus representantes debidamente autorizados actuando libremente en su propio nombre, habrán causado este instrumento para ser debidamente ejecutado y han puesto su firma y fijado su sello en las fechas establecidas anteriormente.

<u>- firmado -</u> Nombre: MASAAKI HIROSE	2013/07/23 Fecha
<u>Firma del testigo:</u> <u>- firmado -</u> Nombre (impreso): Haruyo KONDO	2013/07/23 Fecha
<u>Firma del testigo:</u> <u>- firmado -</u> Nombre (impreso): Regina LEVESQUE	2013/07/23 Fecha

A 7431786

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A QUIEN PUEDA INTERESAR:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos.

08 DE AGOSTO, 2013

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE EL ANEXO ES UNA COPIA VERDADERA DEL DOCUMENTO REGISTRADO EN EL ARCHIVO DE ESTA OFICINA EL 24 DE JULIO DE 2013:



Por la autoridad del
Sub Secretario de Comercio para la
Propiedad Intelectual y el Director de la
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos.

- firmado -

N. WILLIAMS

Funcionario Certificador.

502432101

07/24/2013

TRASPASO DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1

Versión Hoja de estilo v1.1

TIPO DE SOLICITUD	NUEVO TRASPASO	
NATURALEZA DE LA CESIÓN:	TRASPASO	
INFORMACIÓN DEL CESIONARIO		
Nombre	Fecha de ejecución	
Takeda Pharmaceutical Company Limited	07/23/2013	
INFORMACIÓN DE LA PARTE QUE LA RECIBE:		
Nombre:	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	
Dirección:	40 Landsdowne St.	
Ciudad:	Cambridge	
Estado/País:	MASSACHUSETTS	
Código postal:	02139	
NÚMERO DE PROPIEDADES Total: 1		
Tipo de Propiedad	Número	Nombre de la Marca
Número de Solicitud	61392515	
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA		
Número de fax:	6175025002	
<i>La correspondencia se enviará vía correo de EE.UU. cuando el intento de fax no sea satisfactorio.</i>		
Teléfono:	617-248-5000	
Correo electrónico:	PatentDocket@choate.com , sbernard@choate.com	
Nombre del Corresponsal:	Choate, Hall & Stewart	
Dirección Línea 1:	Two International Place	
Dirección Línea 4:	Boston, MASSACHUSETTS 02110	
NÚMERO DE REGISTRO DEL ABOGADO:	2003886-0348	
NOMBRE DEL REMITENTE:	Daniel A. Klein	
Firma:	/Daniel A. Klein/	
Fecha:	07/24/2013	
Total de Adjuntos: 3		
Fuente=2003886-0348 – MPI10_015P1M – TPC to MPI#page1.tif		
Fuente=2003886-0348 – MPI10_015P1M – TPC to MPI #page2.tif		
Fuente=2003886-0348 – MPI10_015P1M – TPC to MPI #page3.tif		

OP \$40.00 61392515

502432101

PATENTE
ROLLO: 030867 CUADRO: 0994

TRASPASO

CONSIDERANDO QUE, **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, (de aquí en adelante "CEDENTE") en 1-1, Doshomachi 4-Chome, Chuo-Ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPON, está al tanto de la solicitud de patente titulada:

HETEROARILOS Y USOS DE LOS MISMOS; y

- ___ Listo para presentación en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos; o
- X Identificado con el Número de Serie de Aplicaciones de los Estados Unidos: 61/392,515 presentado en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos el 13 de octubre de 2010; o
- ___ Identificado con el Numero de Solicitud de Patentes Internacionales: ___ presentado en ___; y
- ___ Esta también al tanto de las siguientes solicitudes prioritarias:

No. De Serie: ; **Archivado:**

CONSIDERANDO QUE, **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.** (de aquí en adelante "CESIONARIO") con un domicilio fijo en **40 Landsdowne St.- Cambridge, MA 02139**, desea adquirir o confirmar su interés en el presente;

AHORA, POR LO TANTO, para todos aquellos a quienes pueda interesar que se sepa que, en consideración con los acuerdos previa y debidamente celebrados entre la partes y/o de otras consideraciones convenientes y valiosas, el receptor quien es por la presente reconocido, CEDENTE por la presente confirma y/o declara que ha vendido, traspasado y transferido y/o él por la presente vende, traspasa y transfiere a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados, su entero derecho y título e interés en el mismo a lo largo de los Estados Unidos de América, sus territorios y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones descritas en la solicitud de patente, y/o cualesquiera solicitudes prioritarias señaladas anteriormente; y por la presente se confirma que es y ha sido eficaz su venta, traspaso y transferencia, por lo menos a partir de la presentación de la solicitud de la patente y/o solicitud prioritaria. La venta, traspaso y transferencia aplica a la solicitud de la patente anteriormente referenciada y a cualquier solicitud que esté basada en su totalidad o en parte a dicha solicitud de patente, incluidas las solicitudes divisionales, en curso, suplentes, renovaciones, re-ediciones, re-exanimaciones entre otras, por ejemplo

aquellas que reivindiquen antigüedad a la solicitud de patente. Además, esta venta, traspaso y transferencia que se refiere a cualquier y todos los derechos que surjan de o en virtud a cualquier o todos los acuerdos internacionales, tratados o leyes concernientes con la protección de la propiedad industrial, incluidos todos los derechos de prioridad de acuerdo con el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial y en y para cualquier tipo de patente(s) de los que puedan emitir de la misma, incluidas cualquier y todas las patentes originales y reeditadas que han sido o serán expedidas en los Estados Unidos y países extranjeros; dichas invenciones, solicitudes y patentes, en poder y para disfrutar por el CESIONARIO su propio uso y para sus sucesores, representantes legales y designados, en toda la extensión y uso para lo que las patentes fueron otorgadas, tan plena y completamente como las mismas se habría(n) celebrado y disfrutado por el CEDENTE, si la venta, traspaso y transferencia no se hubiere efectuado.

Y, el CEDENTE, por la presente reconoce que este Traspaso, siendo su entero derecho y título e interés en el mismo y las invenciones, lleva consigo el derecho del CESIONARIO, por los abogados y agentes seleccionados por parte del CESIONARIO, para solicitar y recibir cualquier y todas las patentes para dichas invenciones en nombre propio;

Y, el CEDENTE, por la presente además acuerda para sí mismo, sus ejecutores y administradores, ejecutar bajo petición cualesquiera otros documentos legales igual para llevar a cabo cualesquiera otros actos legales considerados necesarios para asegurar la entrega de la(s) patente(s) al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados, a su cargo y costo, incluidos la ejecución de la solicitud de patentes en países extranjeros, la ejecución de solicitudes de sustitución, reedición, divisionales o de continuación, y la declaración de testimonios, declaraciones preliminares, u otras declaraciones o cualquier interferencia u otro procedimiento en el cual las invenciones o cualesquiera solicitudes o patentes dirigidas a las invenciones puedan estar involucrados mediante la comunicación al CESIONARIO de todos los hechos que el CEDENTE conozca en relación con las invenciones y su historia y, en general, haciendo todo lo posible según el CESIONARIO considere conveniente, para ayudar en la seguridad y mantenimiento debido a la protección de la patente para las invenciones y para la otorgación del título de las mismas y todas las solicitudes para la patente y las patentes sobre las invenciones del CESIONARIO;

Y, el CEDENTE, por la presente además autoriza al CESIONARIO o sus abogados o agentes a insertar el/los número(s) de serial correcto(s) y/o presentar la/las fecha(s) en este documento de traspaso, si es este el caso;

Y, el CEDENTE, por la presente designa al CESIONARIO como su agente común con el propósito de llevar a cabo solicitudes de patentes internacionales y cualesquiera solicitudes de patentes nacionales para las cuales dicha agencia común es reconocida;

Y, el CEDENTE, por la presente hace una petición al Director de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para expedir cualquier o todas las patentes como serían otorgadas sobre dicha solicitud o solicitudes basadas en relación con el mismo CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados;

Y, el CEDENTE, pacta con el mencionado CESIONARIO, que ningún traspaso, cesión, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y propiedad aquí pactas ha sido realizado a otras personas por el CEDENTE y que el CEDENTE posee el pleno derecho a pactar lo mismo que se encuentra aquí expresado.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el CEDENTE por medio de sus representantes debidamente autorizados actuando libremente en su propio nombre, habrán causado este instrumento para ser debidamente ejecutado y han puesto su firma y fijado su sello en las fechas establecidas anteriormente.

FIRMADO en este día 23 de Julio de 2013.

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Por: - firmado -

Nombre: Yoichi Okumura

Cargo: Gerente General Departamento de Propiedad Intelectual

Firma del testigo:

- firmado -

Nombre (impreso): Haruyo KONDO

2013/07/23

Fecha

Firma del testigo:

- firmado -

Nombre (impreso): Regina LEVESQUE

2013/07/23

Fecha

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KIM, Dwight, D.
Choate, Hall & Stewart LLP
Two International Place
Boston, MA 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 April 2013 (16.04.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2033886-0360	
International application No. PCT/US2011/056135	International filing date (day/month/year) 13 October 2011 (13.10.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address HONG MYUNG, Lee 118 Amory Street Cambridge, MA 02139 United States of America	State of Nationality US	State of Residence KR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address LEE, Hong Myung 118 Amory Street Cambridge, MA 02139 United States of America	State of Nationality US	State of Residence KR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Vernhes Thierry e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
Facsimile No. +41 22 338 89 95	