SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-058151- -00000-0000

Fecha: 2014-03-18 16:10:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MEJORAR LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/437**

71. SOLICITANTE **GLAXOSMITHKLINE LLC**

DOMICILIO PHILADELPHIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 18 [illegible] 2014

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-058151- -00000-0000

Fecha: 2014-03-18 16:10:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	**(12) TIPO DE SOLICITUD**	☒Patente de invención ☒Capítulo I	☐Patente de Modelo de Utilidad ☐Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/060971	**Fecha**	19/10/12
Publicación Internacional No.	WO 2013/059559 A3	**Fecha**	25/04/13

3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

"COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MEJORAR LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

A61K 31/437

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4.	**GLAXOSMITHKLINE LLC**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	5 Crescent Drive, Philadelphia, PA 19112, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Philadelphia	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	Pennsylvania	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estado de Delaware, Estados Unidos de América.
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	BANKA	Anna, Lindsey	Estados Unidos de América
2.	BOTYANSZKI	Janos	Estados Unidos de América
3.	BURROUGHS	Eric, Gregory	Estados Unidos de América
4.	CATALANO	John, George	Estados Unidos de América
5.	CHERN	Wendy, Huang	Estados Unidos de América
6.	DICKSON	Hamilton, D.	Sudáfrica
7.	GARTLAND	Margaret, J.	Reino Unido
8.	HAMATAKE	Robert	Estados Unidos de América
9.	HOFLAND	Hans	Estados Unidos de América
10.	KEICHER	Jesse, Daniel	Estados Unidos de América
11.	MOORE	Christopher, Brooks	Estados Unidos de América
12.	SHOTWELL	John, Bradford	Estados Unidos de América
13.	TALLANT	Matthew, David	Estados Unidos de América
14.	THERRIEN	Jean-Philippe	Canadá
15.	YOU	Shihyun	Korea

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	Carolina del Norte	Research Triangle Park	C/O GLAXOSMITHKLINE Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, Estados Unidos de América.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒**REPRESENTANTE** ☒**APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. Estados Unidos de América	US	61/549,784	11/10/21
	2. Estados Unidos de América	US	61/692,431	12/08/23

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0012404	Fecha 03-02-2014

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 277
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 67
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 15
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

4
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012404

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:54:19

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12401	03/02/2014		64.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134848	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134849	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134850	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134851	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134852	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134853	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134854	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134855	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134856	26/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-058151- -00000-0000

Fecha: 2014-03-18 16:10:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

2
3

VER ANEXO CD

4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 2014 / 03 / 18 / (AAAA MM DD)	Recorrido:
2020		4

Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-58151	0	7
2			
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***
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 11 ARCHIVOS:
11 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.
EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (4)

JP

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-058151- -00000-0000

Fecha: 2014-03-18 16:10:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO

ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

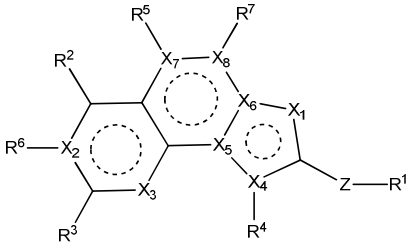
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

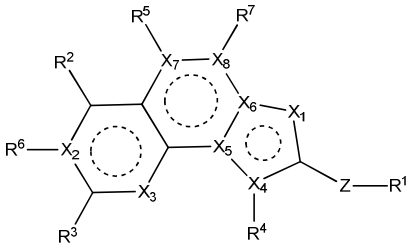
ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

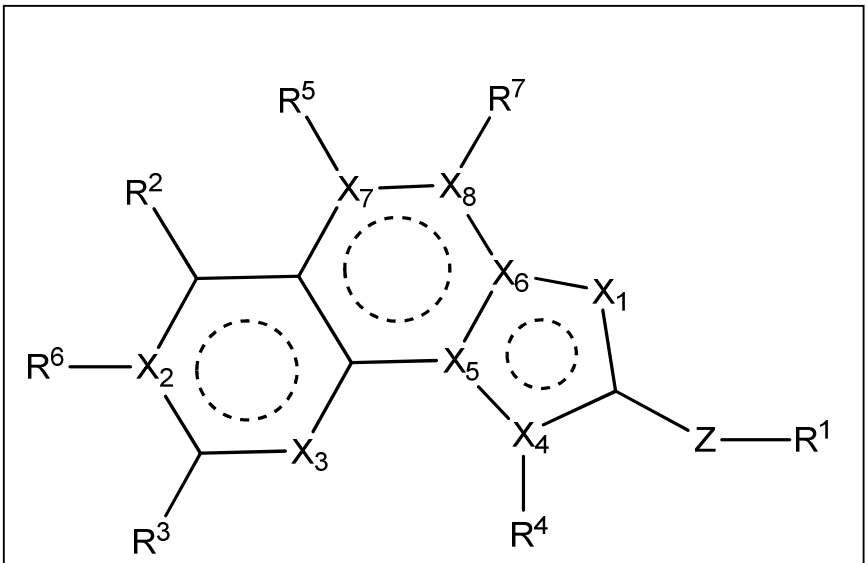
Completa ☐ Incompleta ☐



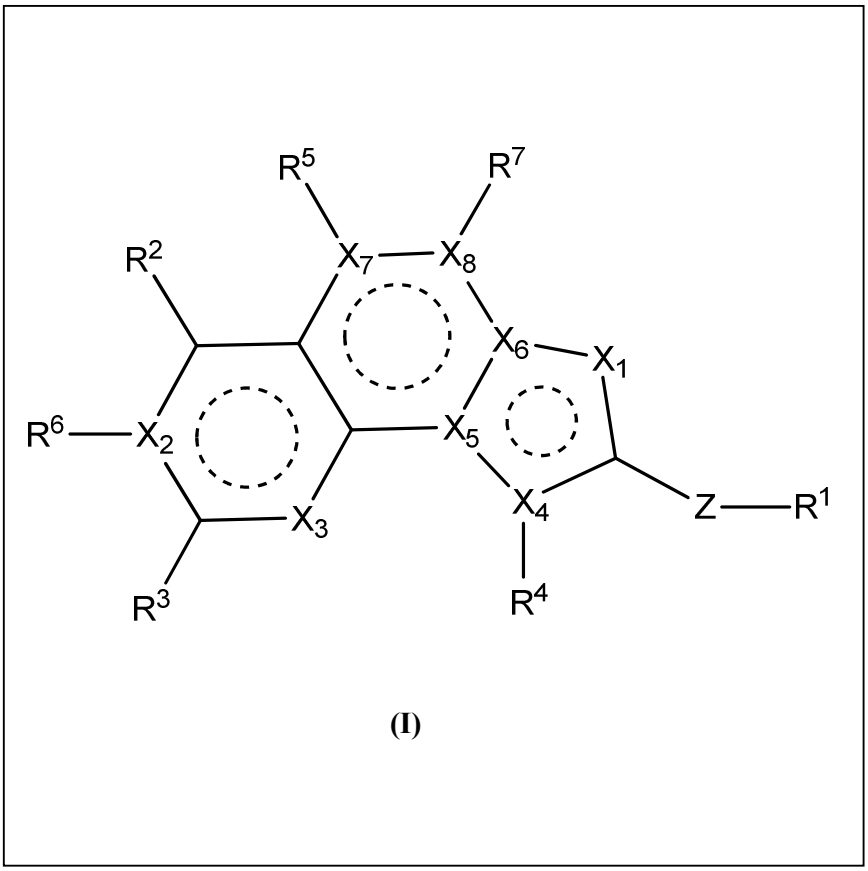
(I)



(I)



(I)



(I)

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MEJORAR LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan ciertos compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus composiciones farmacéuticas, sus métodos de preparación, y su uso para el tratamiento de infecciones virales.

SECTOR: Industria farmacéutica, compuestos heterocíclicos y/o carbociclicos fusionados, composiciones farmacéuticas que los comprenden, los cuales mejoran la respuesta inmunitaria del huésped, útiles en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones virales.

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MEJORAR LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas, sus métodos de preparación, y métodos para su uso en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones virales, y en particular, ciertos compuestos que pueden mejorar una o más respuestas inmunitarias innatas en un sujeto.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Un virus es un agente infeccioso pequeño que invade a una célula viva con el objeto de replicarse. Los virus provocan muchas enfermedades infecciosas familiares que abarcan desde el resfriado común y la influenza hasta las enfermedades más graves, tales como VIH/SIDA y hepatitis C. Las enfermedades causadas por virus afectan a muchas personas. Por ejemplo, cada año en los Estados Unidos hay aproximadamente 62 millones de casos del resfriado común y aproximadamente 50 mil personas son infectadas por primera vez con VIH. (National Center for Health Statistics, Health Data Interactive, www.cdc.gov/nchs/hdi.htm. Acceso el 9 de septiembre de 2011).

El mercado ofrece pocos fármacos para combatir infecciones virales. Los fármacos antivirales pueden funcionar mediante la interacción con el virus para reducir su patogenicidad o mediante su dirección al huésped con el objeto de mejorar las defensas del huésped contra el virus. La mayoría de los fármacos antivirales del mercado, como zanamivir para el tratamiento de influenza, y zidovudina para el tratamiento de VIH, interactúan directamente con el virus

para reducir su patogenicidad. Sin embargo, los virus pueden mutar y desarrollar de esta manera resistencia a estos tipos de fármacos antivirales. En consecuencia, los fármacos antivirales que tienen como objetivo dirigirse directamente a un virus son susceptibles a tener una reducción de eficacia a través del tiempo. Como un resultado, hay una fuerte necesidad insatisfecha de un fármaco antiviral que se dirija al huésped en lugar de dirigirse al virus directamente.

Las enfermedades asociadas con virus infecciosos siguen siendo una causa importante de muerte prematura y discapacidad debida a la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (World Health Organization) (WHO) reporta que las infecciones virales respiratorias solamente cuentan por más de 4 millones de muertes anualmente. Significativamente, un número de otras enfermedades asociadas con virus también hacen contribuciones significativas a las muertes, incluyendo SIDA (2 millones), el virus de hepatitis C (HCV) (54,000), HBV (105,000), sarampión (424,000), y Dengue (18,000). Quedan grandes poblaciones de portadores (HCV: 350,000,000; HBV: 170,000,000) dentro de la población y continuarán propagando la crisis sin el desarrollo de los paradigmas de los tratamientos novedosos. (Véase: J. Yewdell y J. Bennick. *The Immune Response to Infection.* (2011), Páginas 133-141).

Las enfermedades asociadas con virus infecciosos siguen siendo una causa importante de muerte prematura y años de discapacidad debida a la enfermedad (DALYs). La Organización Mundial de la Salud (World Health Organization) (WHO) reporta las infecciones virales respiratorias solamente cuentan por más de 4 millones de muertes (1.6 millones de niños), y 97 millones

de años de discapacidad debida a la enfermedad (DALYs) anualmente. Significativamente, un número de otras enfermedades asociadas con virus también hacen contribuciones significativas a las muertes y a los años de discapacidad debida a la enfermedad (DALYs), incluyendo SIDA (2 millones/58 millones), el virus de hepatitis C (HCV) (54,000/955,000), HBV (105,000/2,068,000), sarampión (424,000, 14.8 millones), y Dengue (18,000/681,000). Quedan grandes poblaciones de portadores (HCV: 350,000,000; HBV: 170,000,000) dentro de la población y continuarán propagando la crisis sin el desarrollo de los paradigmas de los tratamientos novedosos. Véase J. Yewdell y J. Bennick. *The Immune Response to Infection.* (2011), páginas 133-141. El desarrollo de agentes que actúan directamente sobre las enzimas virales/proteínas estructurales críticas ha llegado a ser un campo avanzado, con potentes cócteles de tratamiento aprobados para VIH y en el desarrollo en etapa tardía del virus de hepatitis C (HCV). Sin embargo, todos los agentes antivirales de acción directa llevan el riesgo de seleccionar los virus mutantes, los cuales limitan tremendamente la eficacia del tratamiento. Este problema, aunado a una miríada de estrategias de replicación únicas representadas por los virus infecciosos conocidos, han hecho que la identificación de los agentes adecuados para el tratamiento de múltiples enfermedades asociadas con virus sea extremadamente desafiante y en gran parte poco exitosa. Los agentes terapéuticos que refuerzan los mecanismos inmunitarios de defensa viral del huésped existentes, específicamente la respuesta inmunitaria innata del huésped a la infección, son un camino potencial para el tratamiento de múltiples infecciones con un solo agente.

El sistema inmunológico innato es capaz de reconocer rápidamente los virus invasores por medio de un conjunto de receptores de reconocimiento de patrón (PRRs): receptores tipo Toll (TLRs), receptores tipo gen inducible por ácido retinoico I (RLRs), y receptores tipo dominio de oligomerización de nucleótidos (NODs) (para una revisión: O. Takeuchi y S. Akira, *Immunological Reviews*, (2009), páginas 75-86). Por ejemplo, el reconocimiento del dsARN y los ARNs tapados por 5'-trifosfato por parte de los RLRs y TLRs, conduce directamente a la señalización corriente abajo que efectúa una respuesta de interferón tipo-I (IFN), sobre-regulando la expresión de los genes inducibles por IFN involucrados en la eliminación del virus a partir de las células huésped infectadas. Los STATs son los efectores corriente abajo esenciales de estos IFNs. El enlace de los IFNs con sus receptores correspondientes (por ejemplo, IFNα para INFAR1/INFAR2) conduce a la activación de las cinasas de la familia JAK constitutivamente enlazadas (por ejemplo, TYK2 y JAK1), proporcionando la subsiguiente fosforilación del receptor un sitio de enlace de STAT (enlace por medio de un dominio SH2, por ejemplo), y entonces promoviendo la fosforilación de los STATs (por ejemplo, la fosforilación del STAT1 sobre la tirosina 701) la dimerización del STAT, su translocalización al núcleo, y el inicio de la transcripción de las proteínas críticas para la maquinaria y respuesta antiviral de un huésped (véase: K. Shuai y B. Liu, Nature Reviews Immunology, (2003), páginas 900-911).

Para infectar con éxito los organismos, los patógenos (virales en adición a los patógenos bacterianos y parasitarios) deben superar la activación de los STATs y la siguiente transcripción de los genes antivirales del huésped. En

realidad, la mayoría de los patógenos han evolucionado algunos medios para bloquear uno o más pasos en la respuesta inmunitaria innata del huésped (véase: I. Najjar y R. Fagard, Biochimie, (2010), páginas 425-444). Los productos terapéuticos que activan la respuesta inmunitaria innata por medio de la senda de JAK/STAT, ya sea (1) por medio de un mecanismo corriente abajo de un mecanismo de bloqueo viral particular, o (2) de una manera suficientemente robusta para superar los medios de circunvención del virus, tienen potencial como tratamientos para la eliminación de estas infecciones virales, y no deben perjudicarse por las mutaciones de resistencia del virus debido a que los productos terapéuticos se dirigen a las proteínas del huésped bajo ninguna presión de selección.

Sin embargo, todos los agentes antivirales de acción directa conllevan el riesgo de seleccionar los virus resistentes, lo cual puede limitar tremendamente la eficacia del tratamiento. Este problema, aunado a una miríada de estrategias de replicación únicas representadas por los virus infecciosos conocidos, han hecho que la identificación de los agentes adecuados para el tratamiento de múltiples enfermedades asociadas con virus sea extremadamente desafiante y en gran parte poco exitosa. Los agentes terapéuticos que refuerzan los mecanismos inmunitarios de defensa viral del huésped, específicamente, la respuesta inmunitaria innata del huésped a la infección, tienen potencial como caminos para el tratamiento de múltiples infecciones con un solo agente.

Las células infectadas por virus secretan una amplia gama de subtipos de interferón (IFN), los cuales a su vez desencadenan la síntesis de los factores antivirales que confieren resistencia al huésped. IFN-alfa, IFN-beta y otros IFNs

tipo I, señalizan a través de un receptor de superficie celular común universalmente expresado, véase Mordsten y colaboradores, PLoS Pathog. 12 de septiembre de 2008; 4(9): e1000151. El interferón-lambda contribuye a la inmunidad innata de los ratones contra el virus de influenza A.

En particular, un virus que es una fuente de preocupación mundial es el virus de papiloma humano ("HPV"). El virus de papiloma humano (HPV) es un virus de ADN de doble cadena, y es responsable de la aparición de verrugas. Las partículas del virus residen en la capa basal del epitelio, pero se replican solamente en la capa superficial bien diferenciada. La siguiente proliferación celular da lugar a la morfología característica de las verrugas. El virus de papiloma humano (HPV) se puede transmitir indirectamente a través del contacto con la piel de un individuo infectado o mediante la transmisión del virus que haya sobrevivido en medios húmedos cálidos. El virus también se puede transferir desde un sitio hasta otro cuando ocurre la auto-inoculación al traumatizar las verrugas por rascarse o morderse. Se desconoce el período de incubación, pero puede ser de varios meses o años.

Las verrugas son un problema médico ampliamente extendido que provoca dolor y malestar, y pueden conducir a complicaciones si no se tratan o si se tratan de una manera inapropiada. Las verrugas son crecimientos benignos de la piel causados por un virus que involucra la epidermis. Cinco tipos diferentes de verrugas se clasifican por su presentación clínica. (1) Verrugas vulgares son las verrugas comunes que exhiben hiperqueratosis, y se pueden presentar en cualquier parte excepto en las membranas genitales y mucosas y en las superficies plantares (plantas de los pies); (2) Verrugas

planas son las verrugas aplanadas que se presentan usualmente en la cara, tronco, y extremidades; (3) Verrugas plantares son las verrugas que se presentan solamente en las plantas de los pies; (4) Condilomas acuminados son las verrugas venéreas que se presentan en las membranas genitales y mucosas; (5) Verrugas Premalignas (Epidermodisplasia verruciforme) usualmente se presentan en las manos y en los pies, y raramente aparecen.

Actualmente, no existen tratamientos completamente exitosos para las verrugas. Los tratamientos actuales para las verrugas involucran la destrucción física de las células infectadas. La elección del tratamiento depende de la ubicación, tamaño, número, tipo de verruga, edad y cooperación del paciente. Ninguna modalidad de tratamiento es uniformemente efectiva o directamente antiviral.

Los tratamientos de las verrugas incluyen crioterapia con nitrógeno líquido, cáusticos, y ácidos, tales como ácido salicílico, ácido láctico, y ácido tricloro-acético, los cuales destruyen y desprenden la piel infectada. El ácido retinoico se ha utilizado tópicamente para tratar las verrugas planas. La cantaridina es un extracto del escarabajo de ampollas verdes, que conduce a la formación de ampollas y a la destrucción focal de la epidermis. La inducción de dermatitis alérgica por contacto con dinitro-cloro-benceno (DNCB) produce inflamación local de las verrugas sobre las cuales se ha aplicado este producto químico.

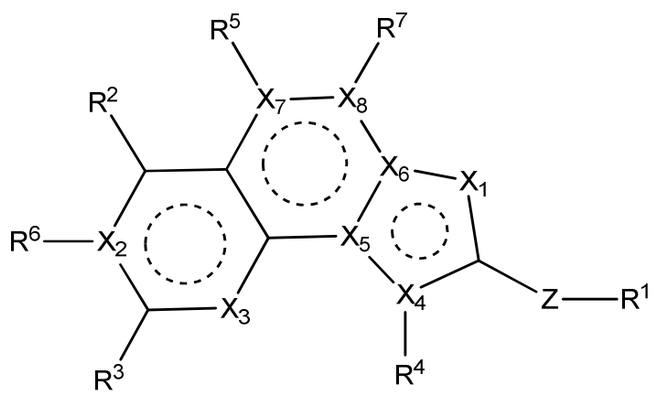
Basándose en lo anterior, existe una necesidad significativa de identificar compuestos sintéticos o biológicos por su capacidad para mejorar la respuesta inmunitaria innata de un huésped, específicamente su respuesta al interferón

tipo I, y subsiguientemente inhibir la replicación de múltiples infecciones virales. De la misma manera, también existe una necesidad significativa de identificar compuestos sintéticos o biológicos por su capacidad para mejorar la respuesta inmunitaria innata de un huésped, específicamente su respuesta al interferón tipo I, y subsiguientemente inhibir la replicación de múltiples infecciones virales. Se han reportado muy pocos ejemplos de moléculas pequeñas con estas propiedades (en adición a las moléculas que actúan por medio de TLR-7, véase Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2011, páginas 480-488).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a los compuestos que actúan como potenciadores de la respuesta inmunitaria del huésped Se cree que los compuestos sobre-regulan la expresión y/o la actividad de una o más de estas proteínas, conduciendo de esta manera a una mejor defensa y/o tratamiento contra los virus.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_4, X_7, y X_8, se seleccionan independientemente a partir de N, NH, S, O, C, CH, o CH_2;

X_2, X_3, X_5, y X_6 se seleccionan independientemente a partir de N, NH, C, CH, o CH_2;

Z se selecciona a partir de un enlace, -C(O), o alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, $-R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, y halógeno;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, $-R^{12}S(O)_2$, $-S(O)_2R^{12}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que

consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-R^9R^{10}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, halógeno, y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-R^{14}$, halógeno, y nitrilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, halógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, y $-R^{14}$;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^9 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^{10} es arilo (de 4 a 14 átomos de carbono);

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), dimetilo, sulfonamida, $-OR^8$, $-C(O)R^{12}$, oxo, nitrilo, $-R^{12}$, halógeno, $-R^9(R^{15})_m$, y $-OR^9(R^{15})_m$;

R^{12} es $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de

carbono); en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} es cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) cada uno puede tener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de N, S, u O, y en donde el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) también pueden estar opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} es halógeno; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

También se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente.

También se proporciona un método para el tratamiento de una infección viral en un sujeto que ha sido diagnosticado con dicha infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a

este sujeto, un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente.

También se proporciona un método para mejorar la respuesta inmunitaria en un sujeto que ha sido diagnosticado con una infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente.

También se proporciona un método para mejorar la respuesta inmunitaria a una infección viral en un sujeto que está inmunocomprometido, o que está en riesgo de desarrollar un sistema inmunológico inmunocomprometido, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN OF THE FIGURAS

La Figura 1 muestra la expresión de la fosfatasa alcalina secretada (SEAP) después del tratamiento.

La Figura 2 muestra la fosforilación del STAT1 para el IFNα y el Ejemplo 1 durante 1 hora, 6 horas, y 24 horas.

La Figura 3 muestra la inducción de diferentes genes estimulados por interferón (ISGs) conocidos en una forma dependiente del tiempo, para el Ejemplo 1, el IFNα, y un compuesto análogo inactivo.

La Figura 4 muestra la correlación de la actividad antiviral en la replicación del virus de hepatitis C (HCV) y la inducción del ARN de Mx1, e indica la activación de fósforo-STAT1 en una respuesta a la dosis del Ejemplo 1.

La Figura 5 muestra la actividad antiviral del Ejemplo 1 mediante los ARNs interferentes pequeños (siARNs).

La Figura 6 muestra la inducción de genes estimulados por interferón (ISGs) en los ratones *in vivo* en seguida del tratamiento con el Ejemplo 1.

La Figura 7 muestra la respuesta a la dosis de la inducción de los genes estimulados por interferón (ISGs) *in vivo* en seguida del tratamiento con el Ejemplo 11.

La Figura 8 muestra que se tuvo acceso a un amplio espectro de actividad antiviral del Ejemplo 1 mediante la prueba de otros virus.

La Figura 9 muestra la reducción del número de placas de RSV después del tratamiento con el Ejemplo 1 y el IFNα.

La Figura 10 muestra un Western Blot de proteína y un análisis de expresión genética Taqman sobre la capacidad de diferentes compuestos de la presente invención y del IFNα para sobre-regular la expresión de pSTAT1 e ISG.

La Figura 11 muestra un Western Blot de proteína de la activación de pSTAT1 e ISG en queratinocitos humanos después de su tratamiento con diferentes compuestos de la presente invención y con el IFNα.

La Figura 12 muestra los patrones del análisis de expresión genética Taqman para pSTAT1 e ISG después del tratamiento de la epidermis humana reconstruida (“RHE”) con diferentes compuestos de la presente invención y con el IFNα. En el cultivo de tejido RHE, estos agentes estimulan la producción de pSTAT1 y la inducción de los genes estimulados por el IFN (ISGs), MX1, OAS2 e IL6.

La Figura 13 muestra una gráfica de barras que representa el análisis de expresión genética a las 8 y 72 horas después del tratamiento con los activadores de JAK/Stat (Ejemplos 1, 2, y 11) que tienen una sobre-regulación significativa de la expresión de ISG (MX1).

La Figura 14 muestra una gráfica de barras que representa el análisis de expresión genética a las 8 y 72 horas después del tratamiento con los activadores de JAK/Stat (Ejemplos 1, 2, y 11) que tienen una sobre-regulación significativa de la expresión de ISG (OAS2).

La Figura 15 muestra una gráfica de barras que representa el análisis de expresión genética a las 8 y 72 horas después del tratamiento con los activadores de JAK/Stat (Ejemplos 1, 2, y 11) que tienen una sobre-regulación significativa de la expresión de ISG (IL-6).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES REPRESENTATIVAS

A través de toda esta solicitud, se hacen referencias a diferentes modalidades en relación con los compuestos, las composiciones, y los métodos. Las diferentes modalidades descritas pretenden proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Más bien, se debe observar que las descripciones de las diferentes modalidades proporcionadas en la presente, pueden tener un alcance traslapado. Las modalidades discutidas en la presente son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Se debe entender que la terminología utilizada en la presente es para el propósito de describir las modalidades particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. En esta memoria descriptiva y en las

reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que serán definidos para tener los siguientes significados.

"Alquilo" se refiere a los grupos hidrocarbilo alifático saturado monovalente que tienen de 1 a 14 átomos de carbono y, en algunas modalidades, de 1 a 6 átomos de carbono. “Alquilo(C_x-C_y)” se refiere a los grupos alquilo que tienen de x a y átomos de carbono. Este término incluye, a manera de ejemplo, los grupos hidrocarbilo lineales y ramificados, tales como metilo (CH_3-), etilo (CH_3CH_2-), propilo normal ($CH_3CH_2CH_2$-), isopropilo ($(CH_3)_2CH$-), butilo normal ($CH_3CH_2CH_2CH_2$-), isobutilo ($(CH_3)_2CHCH_2$-), butilo secundario ((CH_3)-$(CH_3CH_2)CH$-), butilo terciario ($(CH_3)_3C$-), pentilo normal ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-), y neopentilo ($(CH_3)_3CCH_2$-).

“Alquilideno" o "alquileno” se refiere a los grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y, en algunas modalidades, de 1 a 6 átomos de carbono. “Alquileno(C_{u-v})” se refiere a los grupos alquileno que tienen de u a v átomos de carbono. Los grupos alquilideno y alquileno incluyen los grupos hidrocarbilo de cadena ramificada y recta. Por ejemplo, “alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono)” pretende incluir metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, pentileno, etcétera.

“Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y en algunas modalidades de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene cuando menos 1 sitio de insaturación de vinilo (>C=C<). Por ejemplo, alquenilo(C_x-C_y) se refiere a los grupos alquenilo que tienen de x a y átomos de carbono, y pretende incluir, por ejemplo, etenilo, propenilo, isopropileno, 1,3-butadienilo, y similares.

“Alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que contiene cuando menos un triple enlace. El término “alquinilo" también pretende incluir los grupos hidrocarbilo que tienen un triple enlace y un doble enlace. Por ejemplo, alquinilo (de 2 a 6 átomos de carbono) pretende incluir etinilo, propinilo, y similares.

"Alcoxilo" se refiere al grupo -O-alquilo, en donde alquilo se define en la presente. Alcoxilo incluye, a manera de ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, butoxilo terciario, butoxilo secundario, y pentoxilo normal.

“Acilo” se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquinil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, aril-C(O)-, heteroaril-C(O)-, y heterocíclico-C(O)-. Acilo incluye el grupo “acetilo" $CH_3C(O)$-.

“Acil-amino” se refiere a los grupos -NR^{20}C(O)alquilo, -NR^{20}C(O)-cicloalquilo, -NR^{20}C(O)alquenilo, -NR^{20}C(O)alquinilo, -NR^{20}C(O)arilo, -NR^{20}C(O)heteroarilo, y -NR^{20}C(O)heterocíclico, en donde R^{20} es hidrógeno o alquilo.

“Aciloxilo" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquenil-C(O)O-, alquinil-C(O)O-, aril-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, y heterocíclico-C(O)O-.

“Amino” se refiere al grupo -$NR^{21}R^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, -SO_2-alquilo, -SO_2-alquenilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-arilo, -SO_2-heteroarilo, y -SO_2-heterocíclico, y en donde R^{21} y R^{22} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, para

formar un grupo heterocíclico. Cuando R^{21} es hidrógeno y R^{22} es alquilo, el grupo amino es algunas veces referido en la presente como alquil-amino. Cuando R^{21} y R^{22} son alquilo, el grupo amino es algunas veces referido en la presente como dialquil-amino. Cuando se hace referencia a un mono-amino sustituido, esto significa que cualquiera de R^{21} o R^{22} es hidrógeno, pero no ambos. Cuando se hace referencia a un diamino sustituido, esto significa que ninguno de R^{21} ni R^{22} son hidrógeno.

“Hidroxi-amino” se refiere al grupo -NHOH.

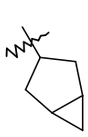
“Alcoxi-amino” se refiere al grupo -NHO-alquilo, en donde alquilo se define en la presente.

“Amino-carbonilo" se refiere al grupo $-C(O)NR^{26}R^{27}$, en donde R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo, amino, y acil-amino, y en donde R^{26} y R^{27} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, para formar un grupo heterocíclico.

“Arilo" se refiere a un grupo aromático de 6 a 14 átomos de carbono, y ningún heteroátomo del anillo, y que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Para los sistemas de múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro, que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, que no tienen heteroátomos del anillo, el término “Arilo" o "Ar” se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo es un grupo arilo, debido a que su punto de unión está en la posición 2 del anillo de fenilo aromático).

“Ciano" o "nitrilo” se refiere al grupo -CN.

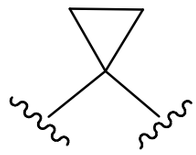
“Cicloalquilo” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono, y ningún heteroátomo del anillo, y que tiene un solo anillo o múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro. Para los sistemas de múltiples anillos que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, que no tienen heteroátomos del anillo, el término “cicloalquilo” se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8,-tetrahidro-naftalen-5-ilo). El término “Cicloalquilo” incluye los grupos cicloalquenilo, tales como ciclohexenilo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclo-octilo, ciclopentenilo, y ciclohexenilo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo que incluyen sistemas de múltiples anillos de bicicloalquilo son biciclohexilo, biciclopentilo, biciclo-octilo, y similares. A continuación se ejemplifican y se nombran dos de estas estructuras de múltiples anillos de bicicloalquilo:

 biciclohexilo, y  biciclohexilo.

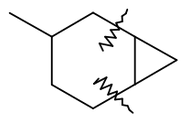
“Cicloalquilo(C_u-C_v)” se refiere a los grupos cicloalquilo que tienen de u a v átomos de carbono.

“Espiro-cicloalquilo” se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común en una estructura de anillo cíclico o en un grupo alquileno que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, como se ejemplifica mediante

la siguiente estructura: en donde el grupo mostrado aquí unido a los enlaces marcados con líneas onduladas, está sustituido con un grupo espiro-cicloalquilo:



“Cicloalquilo fusionado” se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono en una estructura de anillo de cicloalquilo, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura, en donde el grupo cicloalquilo mostrado aquí contiene los enlaces marcados con líneas onduladas, que están enlazados a los átomos de carbono que están sustituidos con un grupo cicloalquilo fusionado:



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

“Halo-alcoxilo" se refiere a la sustitución de los grupos alcoxilo con 1 a 5 (por ejemplo, cuando el grupo alcoxilo tiene cuando menos 2 átomos de carbono), o en algunas modalidades, de 1 a 3 grupos halógeno (por ejemplo, trifluoro-metoxilo).

"Hidroxi" o "hidroxilo” se refiere al grupo -OH.

“Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono, y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre, e incluye los sistemas de un solo anillo (por ejemplo, imidazolilo), y de

múltiples anillos (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo y bencimidazol-6-ilo). Para los sistemas de múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término “heteroarilo" se aplica si hay cuando menos un heteroátomo del anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo). En algunas modalidades, los átomos de nitrógeno y/o de azufre del anillo del grupo heteroarilo son opcionalmente oxidados para proporcionar las fracciones de N-óxido (N→O), sulfinilo, o sulfonilo. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, purinilo, ftalazilo, naftil-piridilo, benzo-furanilo, tetrahidro-benzo-furanilo, isobenzo-furanilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, dihidro-indolilo, indazolilo, indolinilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolizilo, quinazolilo, quinoxalilo, tetrahidro-quinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzotienilo, benzopiridazinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, y ftalimidilo.

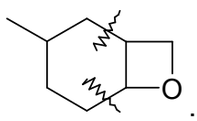
“Heterocíclico" o "heterociclo" o "hetero-cicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, azufre, fósforo u oxígeno, e incluye los sistemas de un solo anillo y de múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados,

y espiro. Para los sistemas de múltiples anillos que tienen anillos aromáticos y/o no aromáticos, los términos “heterocíclico”, “heterociclo", “hetero-cicloalquilo”, o “heterociclilo" se aplican cuando hay cuando menos un heteroátomo del anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo no aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilo, y decahidro-quinolin-6-ilo). En una modalidad, los átomos de nitrógeno, fósforo y/o azufre del grupo heterocíclico son opcionalmente oxidados para proporcionar las fracciones de N-óxido, óxido de fosfinano, sulfinilo, sulfonilo. Más específicamente, el heterociclilo incluye, pero no se limita a, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidon-1-ilo, morfolinilo, y pirrolidinilo. Un prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo, C_3-C_{10}) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heterociclilo, excluyendo el número de heteroátomos.

Los ejemplos de los grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, piridona, indolizina, isoindol, indol, dihidro-indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftil-piridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[b]-tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo-[b]-tiofeno, morfolina, tiomorfolina (también referida como tiamorfolina), piperidina, pirrolidina, y tetrahidro-furanilo.

“Heterocíclico fusionado” se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10

miembros formado mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono en una estructura de anillo de cicloalquilo, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura, en donde el grupo cicloalquilo mostrado aquí contiene los enlaces marcados con líneas onduladas, que están enlazados a los átomos de carbono que están sustituidos con un grupo heterocíclico fusionado:

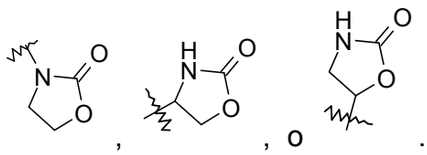


.

“Compuesto”, “compuestos”, “entidad química”, y “entidades químicas", como se utilizan en la presente, se refieren a un compuesto abarcado por las fórmulas genéricas que se dan a conocer en la presente, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas, y cualesquiera formas de los compuestos dentro de las fórmulas genéricas y subgenéricas, incluyendo los racematos, estereoisómeros, y tautómeros del compuesto o de los compuestos.

“Oxo” se refiere a un grupo (=O).

"Oxazolidinona” se refiere a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como los heteroátomos, y también contiene dos átomos de carbono, y está sustituido en uno de los dos átomos de carbono por un grupo carbonilo, como se ejemplifica mediante cualquiera de las siguientes estructuras, en donde los grupos oxazolidinona mostrados aquí, están enlazados a una molécula progenitora, la cual está indicada por una línea ondulada en el enlace con la molécula progenitora:



“Racematos” se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una modalidad de la invención, los compuestos de la fórmula I, o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, están enantioméricamente enriquecidos con un enantiómero, en donde todos los átomos de carbono quirales referidos están en una configuración. En general, la referencia a un compuesto o sal enantioméricamente enriquecido, pretende indicar que el enantiómero especificado comprenderá más del 50 por ciento en peso del peso total de todos los enantiómeros del compuesto o de la sal.

"Solvato" o "solvatos” de un compuesto, se refiere a estos compuestos, como se definen anteriormente, que están enlazados a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente. Los solvatos de un compuesto incluyen los solvatos de todas las formas del compuesto. En ciertas modalidades, los solventes son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para su administración a seres humanos en cantidades de traza. Los solvatos adecuados incluyen agua.

“Estereoisómero" o "estereoisómeros” se refieren a los compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diaestereómeros.

“Tautómero” se refiere a las formas alternas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como los tautómeros de enol-ceto y

de imina-enamina, o las formas tautoméricas de los grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unido tanto a una fracción -NH- del anillo, como a una fracción =N- del anillo, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles.

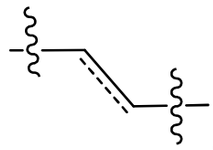
“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables derivadas a partir de una variedad de contra-iones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la materia, e incluyen, a manera de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y tetra-alquil-amonio, y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, y oxalato. Las sales adecuadas incluyen aquéllas descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Editores), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

“Sujeto” se refiere a los mamíferos e incluye a los mamíferos humanos y no humanos. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En otras modalidades, el sujeto es un animal, tal como perros, gatos, caballos, reses, y animales de ganado.

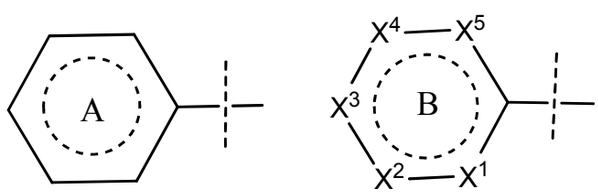
“Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a: 1) impedir que se presente la enfermedad en un paciente que esté predispuesto o que todavía no exhiba los síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; ó 3) mitigar o provocar la regresión de la enfermedad.

Siempre que se presenten líneas punteadas adyacentes a los enlaces individuales denotados por líneas sólidas, entonces la línea punteada representa un doble enlace opcional en esa posición. De la misma manera,

siempre que aparezcan círculos punteados dentro de las estructuras de anillo denotadas por líneas sólidas o por círculos sólidos, entonces los círculos punteados representan de uno a tres dobles enlaces opcionales configurados de acuerdo con su valencia apropiada, tomando en cuenta si el anillo tiene sustituciones opcionales alrededor del anillo, como será conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, La línea punteada en la siguiente estructura podría indicar ya sea un doble enlace en esa posición, o bien un enlace individual en esa posición:

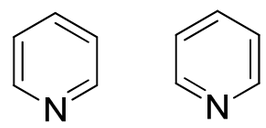


De una manera similar, el siguiente anillo A podría ser un anillo de ciclohexilo sin dobles enlaces, o también podría ser un anillo de fenilo que tenga tres dobles enlaces configurados en cualquier posición que todavía ilustren la valencia apropiada para un anillo de fenilo. De la misma manera, en el siguiente anillo B, cualquiera de X^1-X^5 se podría seleccionar a partir de: C, CH, o CH_2, N, o NH, y el círculo punteado significa que el anillo B podría ser un anillo de ciclohexilo o fenilo, o un heterociclo que contiene N sin dobles enlaces, o un heteroarilo que contiene N con uno a tres dobles enlaces configurados en cualquier posición que todavía ilustren la valencia apropiada:



Cuando se dibujan compuestos específicos o fórmulas genéricas que tienen anillos aromáticos, tales como anillos de arilo o heteroarilo, entonces será entendido por un experto en este campo que la localización aromática particular de cualesquiera dobles enlaces, es una mezcla de posiciones equivalentes, incluso cuando se dibujen en diferentes localizaciones de compuesto a compuesto o de fórmula a fórmula. Por ejemplo, en los dos siguientes anillos de piridina (A y B), los dobles enlaces se dibujan en diferentes localizaciones; sin embargo, se sabe que son la misma estructura y compuesto:

A B

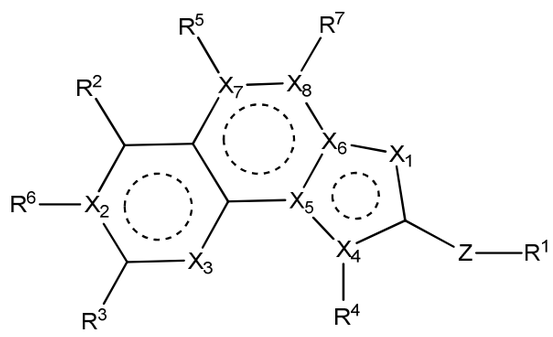


.

A menos que se indique de otra manera, se llega a la nomenclatura de los sustituyentes que no se definan explícitamente en la presente, nombrando la porción terminal de la funcionalidad, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente de “aril-alquiloxi-carbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-. En un término tal como “-$C(R^x)_2$”, se debe entender que los dos grupos R^x pueden ser iguales, o pueden ser diferentes si R^x se define por tener más de una posible identidad. En adición, ciertos sustituyentes se dibujan como –R^xR^y, en donde el “-“ indica un enlace adyacente a la molécula progenitora, y R^y es la porción terminal de la funcionalidad. De una manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución impermisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Estos patrones de sustitución

impermisibles son bien conocidos por el experto.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_4, X_7, y X_8, se seleccionan independientemente a partir de N, NH, S, O, C, CH, o CH_2;

X_2, X_3, X_5, y X_6 se seleccionan independientemente a partir de N, NH, C, CH, o CH_2;

Z se selecciona a partir de un enlace, -C(O), o alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, $-R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, y halógeno;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, $-R^{12}S(O)_2$, $-S(O)_2R^{12}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de

4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-R^9R^{10}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, halógeno, y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-R^{14}$, halógeno, y nitrilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, halógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$,

nitrilo, y $–R^{14}$;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^9 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^{10} es arilo (de 4 a 14 átomos de carbono);

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), dimetilo, sulfonamida, $–OR^8$, $-C(O)R^{12}$, oxo, nitrilo, $-R^{12}$, halógeno, $-R^9(R^{15})_m$, y $-OR^9(R^{15})_m$;

R^{12} es $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} es cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) cada uno puede tener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de N, S, u O, y en donde el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) también pueden

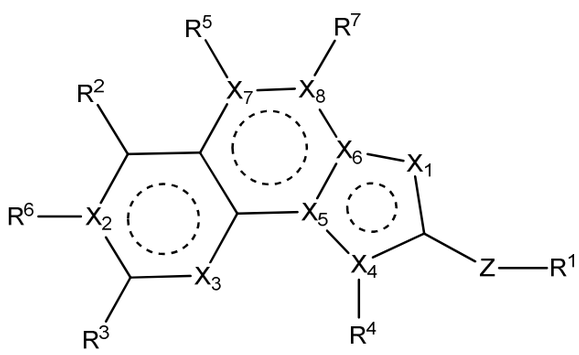
estar opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} es halógeno; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

En ciertas modalidades, con respecto a las fórmulas descritas en la presente, y a través de toda la descripción, m es un entero que está en el intervalo de 2 a 3. En otras modalidades m es 2. En todavía otras modalidades, m es 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_4, X_7, y X_8, se seleccionan independientemente a partir de N, NH, S, O, C, CH, o CH_2;

X_2, X_3, X_5, y X_6 se seleccionan independientemente a partir de N, NH, C, CH, o CH_2;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$,

cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^9$, $-(CO)R^{13}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-

metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -C(O)R^{12}, -C(O)R^{14}, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, -OR^{13}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y en donde R^x y R^y se

pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, cada uno independientemente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

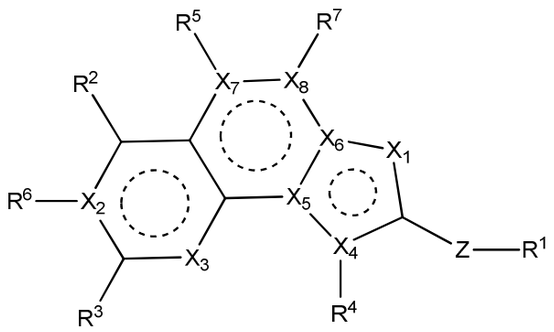
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 X_7, y X_8, se seleccionan independientemente a partir de N, C, o CH;

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxazolilo, oxanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, y furanilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro, bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, fenilo, y oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -C(O)R^{12}, oxanilo, oxolanilo, piridinilo, fenilo,

tiofenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, nitrilo, -C(O)R^9, -C(O)R^{13}, cloro, bromo, y flúor;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, nitrilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a

partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, cada uno independientemente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

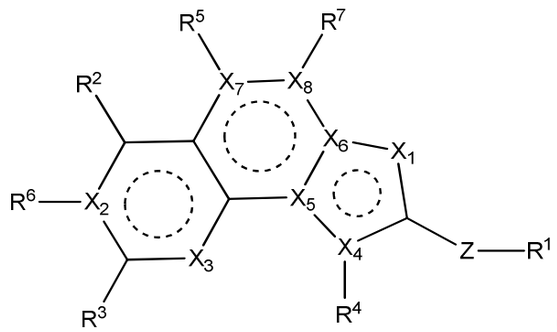
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 X_7, y X_8, se seleccionan independientemente a partir de N o CH;

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxazolilo, oxanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, y furanilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro, bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, fenilo, y oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -C(O)R^{12}, oxanilo, oxolanilo, piridinilo, fenilo,

tiofenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, nitrilo, -C(O)R^9, -C(O)R^{13}, cloro, bromo, y flúor;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, nitrilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a

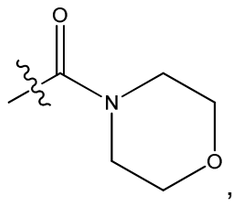
partir de hidrógeno o metilo;

R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, piridinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, metil-pirrolidinilo, metil-piperdidinilo,  , y metil-morfolinilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en morfolinilo, metil-piperidinilo, y tetrahidro-furanilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en tetrahidro-furanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1H-imidazolilo, propaniloxilo, y carbonil-morfolinilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde R^4 es pirrolidinilo.

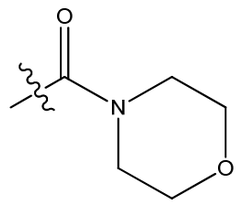
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde R^5 es pirrolidinilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxadiazolilo, furanilo, oxazolilo, metil-pirrolidilo, metil-pirrolidinol, metil-morfolinilo, oxazolidinona), pirrolidinona, imidazolidinona, imidazolidina-diona, y metil-oxazol.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde:

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 X_7, y X_8 se seleccionan a partir de N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, ciclopentilo, ciclopropilo, propan-2-ilo, metilo, etilo, 2-metil-propilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, piridin-3-ilo, etoxilo, fenilo, difluoro-metoxilo, cloruro, tetrahidrofuran-(2 ó 3)-ilo, tetrahidro-piran-(3 ó 4)-ilo, 1-metil-pirrolidin-(2 ó 3)-ilo, 1-metil-(3 ó 4)-



piperdidinilo, carboxamida, , N,N-dimetil-carboxamida, N-metil-carboxamida, metil-dimetil-amina, 4-metil-morfolinilo, 4-carbonil-morfolinilo, ciclopentil-metilo, y trifluoro-metilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, trifluoro-metilo, propan-2-ilo, morfolin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y tetrahidrofuran-3-ilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, trifluoro-metilo, cloruro, metilo, propan-2-ilo, 2-metil-propilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuran-(2 ó 3)-ilo, y piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-imidazol-(2 ó 5)-ilo, propan-2-iloxilo, etoxilo, ciano, carboxamida, y carbonil-morfolinilo;

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, pirrolidin-1-ilo, ciano, carboxamida, y dimetil-metil-amina;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, pirrolidin-1-ilo, ciano, carboxamida, y dimetil-metil-amina;

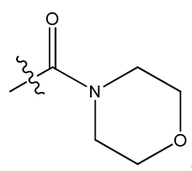
R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, metil-dimetil-amina, 1-metil-pirrolidilo, 1-metil-pirrolidin-3-ol, 4-metil-morfolinilo, 3-(1,3-oxazolidin-2-ona), 1-pirrolidin-2-ona, 1-imidazolidin-2-ona, 1-imidazolidina-2,4-diona, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-(propan-2-il)-1,3-oxazol-5-ilo, 5-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-ilo), 5-(1,3-oxazol-4-amina), 5-(1,3-oxazol-4-carbonitrilo), 5-(1,3-oxazol-4-carboxamida); y

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y cloro.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde:

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 X_7, y X_8 se seleccionan a partir de N o CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, ciclopentilo, ciclopropilo, propan-2-ilo, metilo, etilo, 2-metil-propilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, piridin-3-ilo, etoxilo, fenilo, difluoro-metoxilo, cloruro, tetrahidrofuran-(2 ó 3)-ilo, tetrahidro-piran-(3 ó 4)-ilo, 1-metil-pirrolidin-(2 ó 3)-ilo, 1-metil-(3 ó 4)-

piperdidinilo, carboxamida,  , N,N-dimetil-carboxamida, N-metil-carboxamida, metil-dimetil-amina, 4-metil-morfolinilo, 4-carbonil-morfolinilo, ciclopentil-metilo, y trifluoro-metilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, trifluoro-metilo, propan-2-ilo, morfolin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y tetrahidrofuran-3-ilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, trifluoro-metilo, cloruro, metilo, propan-2-ilo, 2-metil-propilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuran-(2 ó 3)-ilo, y piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-imidazol-(2 ó 5)-ilo, propan-2-iloxilo, etoxilo, ciano, carboxamida, y carbonil-morfolinilo;

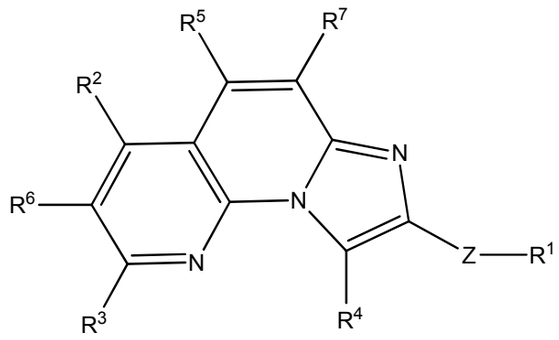
R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, pirrolidin-1-ilo, ciano, carboxamida, y dimetil-metil-amina;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, pirrolidin-1-ilo, ciano, carboxamida, y dimetil-metil-amina;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, metil-dimetil-amina, 1-metil-pirrolidilo, 1-metil-pirrolidin-3-ol, 4-metil-morfolinilo, 3-(1,3-oxazolidin-2-ona), 1-pirrolidin-2-ona, 1-imidazolidin-2-ona, 1-imidazolidina-2,4-diona, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-(propan-2-il)-1,3-oxazol-5-ilo, 5-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-ilo), 5-(1,3-oxazol-4-amina), 5-(1,3-oxazol-4-carbonitrilo), 5-(1,3-oxazol-4-carboxamida); y

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y cloruro.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace, -C(O), o alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, $-R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, y halógeno;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, $-R^{12}S(O)_2$, $-S(O)_2R^{12}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de

1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, halógeno, y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-R^{14}$, halógeno, y nitrilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, halógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, y $-R^{14}$;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^9 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^{10} es arilo (de 4 a 14 átomos de carbono);

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), dimetilo, sulfonamida, $–OR^{8}$, $-C(O)R^{12}$, oxo, nitrilo, $-R^{12}$, halógeno, $-R^{9}(R^{15})_m$, y $-OR^{9}(R^{15})_m$;

R^{12} es $–NR^{x}R^{y}$, en donde R^{x} y R^{y} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), y en donde R^{x} y R^{y} se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} es cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

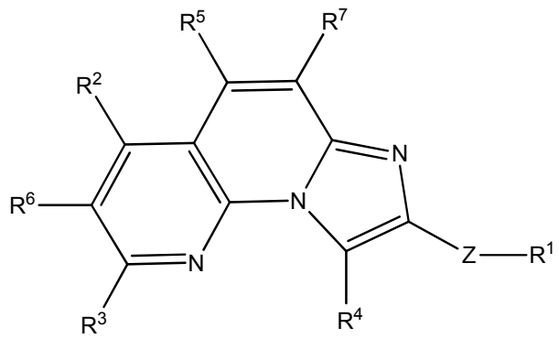
R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) cada uno puede tener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de N, S, u O, y en donde el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) también pueden estar opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} es halógeno; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona

un compuesto de la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en

donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11}

independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

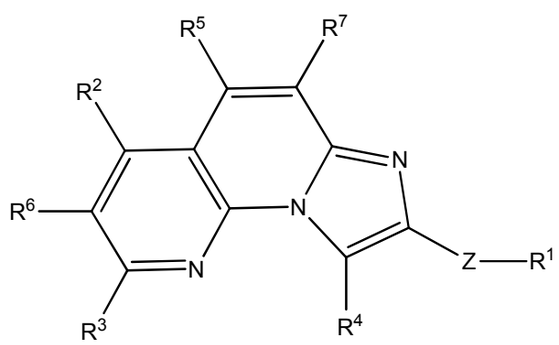
R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo,

morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxazolilo, oxanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, y furanilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro,

bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, fenilo, y oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-C(O)R^{12}$, oxanilo, oxolanilo, piridinilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, nitrilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, cloro, bromo, y flúor;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en

hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

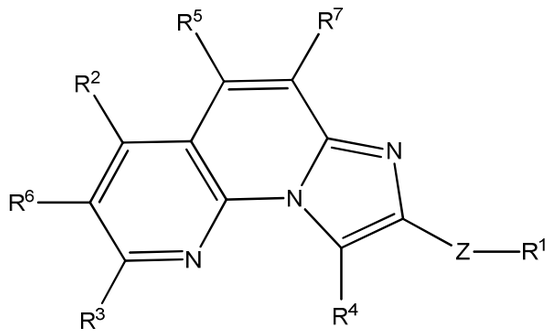
R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona

un compuesto de la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxazolilo, oxanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, y furanilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro, bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, fenilo, y oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -C(O)R^{12}, oxanilo, oxolanilo, piridinilo, fenilo,

tiofenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, nitrilo, -C(O)R^9, -C(O)R^{13}, cloro, bromo, y flúor;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, nitrilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a

partir de hidrógeno o metilo;

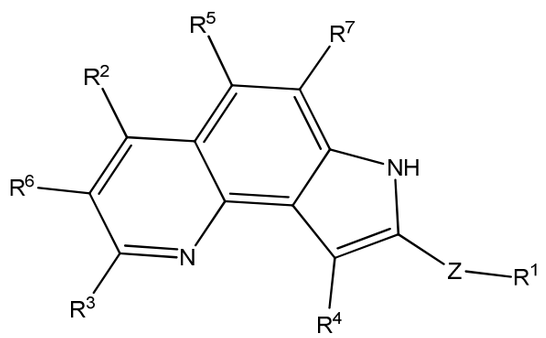
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, y morfolinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace, -C(O), o alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, $-R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, y halógeno;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, $-R^{12}S(O)_2$, $-S(O)_2R^{12}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-C(O)R^9$, $-(CO)R^{13}$, halógeno, y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-R^{14}$, halógeno, y nitrilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, halógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, y $–R^{14}$;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^9 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^{10} es arilo (de 4 a 14 átomos de carbono);

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), dimetilo, sulfonamida, $–OR^8$, $-C(O)R^{12}$, oxo, nitrilo, $-R^{12}$, halógeno, $-R^9(R^{15})_m$, y $-OR^9(R^{15})_m$;

R^{12} es $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} es cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

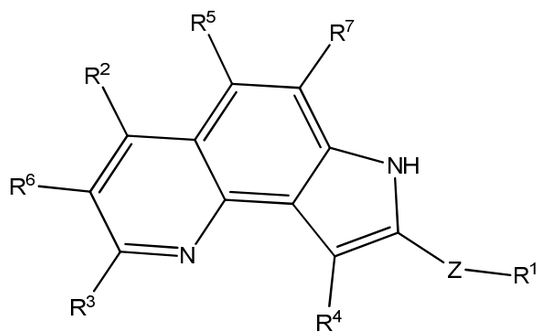
R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) cada uno puede tener de uno a tres heteroátomos

seleccionados a partir de N, S, u O, y en donde el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) también pueden estar opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} es halógeno; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo,

etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -$C(O)R^{12}$, -$C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, -OR^{13}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -$C(O)R^{12}$, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -$C(O)R^{12}$, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo

heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

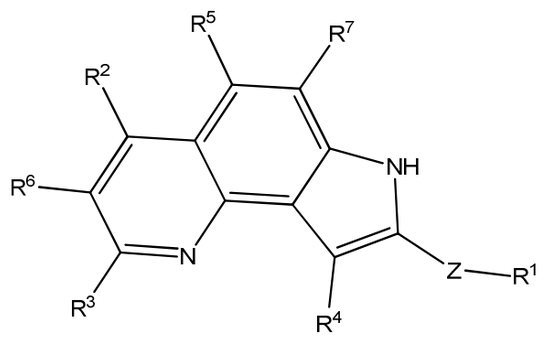
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxazolilo, oxanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, y furanilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro, bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, fenilo, y oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-C(O)R^{12}$, oxanilo, oxolanilo, piridinilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, nitrilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, cloro, bromo, y flúor;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo,

cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, $-C(O)R^{12}$, y amino;

R^{12} es $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, cada uno independientemente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

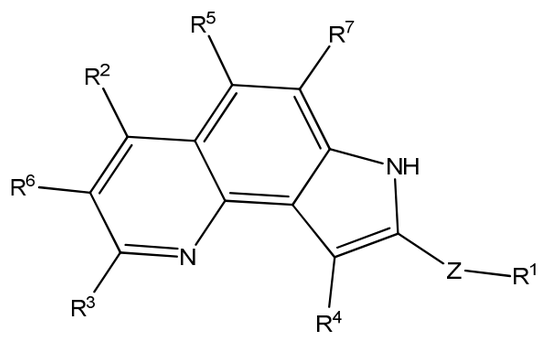
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxazolilo, oxanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, y furanilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro,

bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, fenilo, y oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-C(O)R^{12}$, oxanilo, oxolanilo, piridinilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, nitrilo, $-C(O)R^9$, $-(CO)R^{13}$, cloro, bromo, y flúor;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en

hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno o metilo;

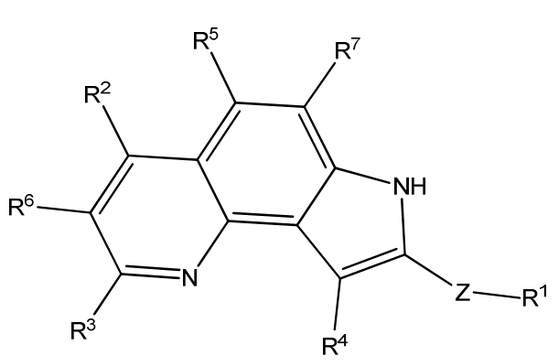
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

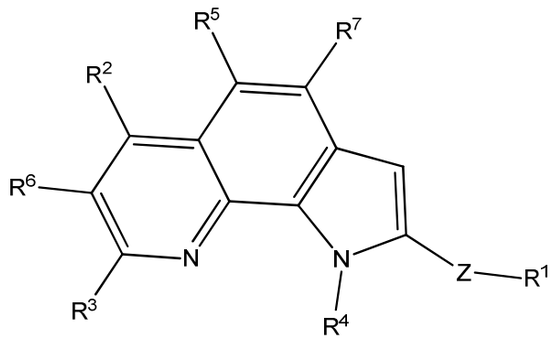
R^1 se selecciona a partir de oxadiazolilo o oxazolilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro, bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, y trifluoro-metoxilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo; y

R^4, R^5, R^6, y R^7 son hidrógeno.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace, -C(O), o alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, $-R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, y halógeno;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, $-R^{12}S(O)_2$, $-S(O)_2R^{12}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, halógeno, y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-R^{14}$, halógeno, y nitrilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^6

puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, halógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, y $–R^{14}$;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^9 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^{10} es arilo (de 4 a 14 átomos de carbono);

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), dimetilo, sulfonamida, $–OR^8$, $-C(O)R^{12}$, oxo, nitrilo, $-R^{12}$, halógeno, $-R^9(R^{15})_m$, y $-OR^9(R^{15})_m$;

R^{12} es $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} es cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

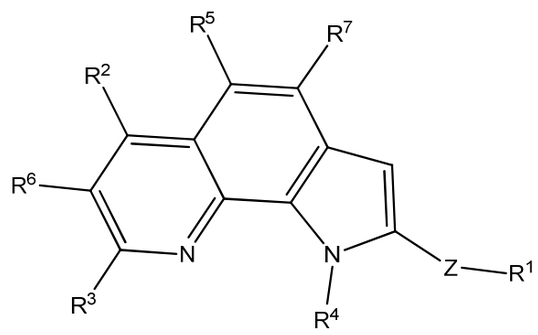
R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heteroarilo (de 1 a 11

átomos de carbono) cada uno puede tener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de N y O, y en donde el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) también pueden estar opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} es halógeno; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar

opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -C(O)R^{12}, -C(O)R^{14}, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, -OR^{13}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, cada uno independientemente tiene de

uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

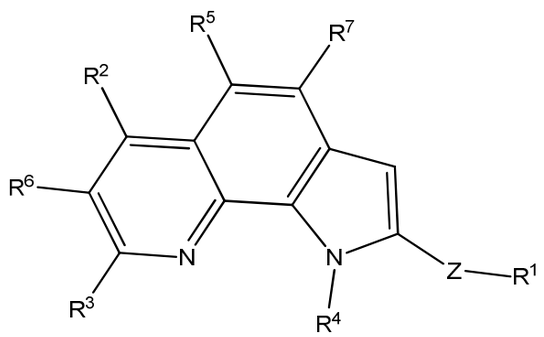
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxazolilo, oxanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, y furanilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro, bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, fenilo, y oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-C(O)R^{12}$, oxanilo, oxolanilo, piridinilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, nitrilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, cloro, bromo, y flúor;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo,

cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -$C(O)R^{12}$, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -$C(O)R^{12}$, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno o metilo;

R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

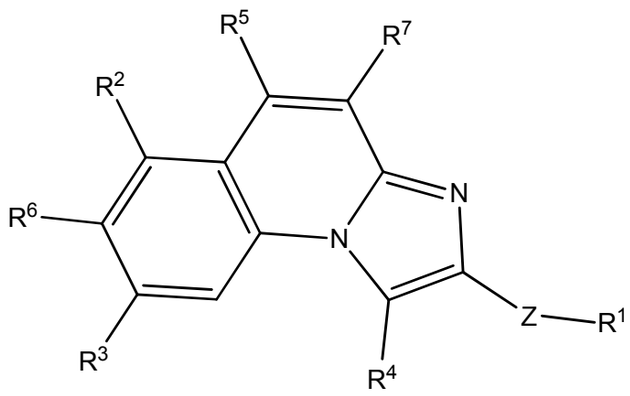
R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona

un compuesto de la fórmula (V):



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace, -C(O), o alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, $-R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, y halógeno;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, $-R^{12}S(O)_2$, $-S(O)_2R^{12}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$,

halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R15)_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, halógeno, y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-R^{14}$, halógeno, y nitrilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, halógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, y $-R^{14}$;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^9 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^{10} es arilo (de 4 a 14 átomos de carbono);

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), dimetilo, sulfonamida, $-OR^8$, $-C(O)R^{12}$, oxo, nitrilo, $-R^{12}$,

halógeno, $-R^9(R^{15})_m$, y $-OR^9(R^{15})_m$;

R^{12} es $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, cada uno independientemente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

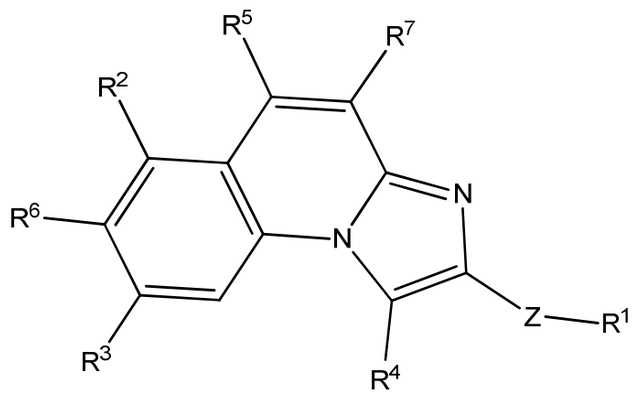
R^{13} es cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) cada uno puede tener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de N y O, y en donde el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) también pueden estar opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} es halógeno; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (V):



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -

$C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, $-C(O)R^{12}$, y amino;

R^{12} es $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, cada uno independientemente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

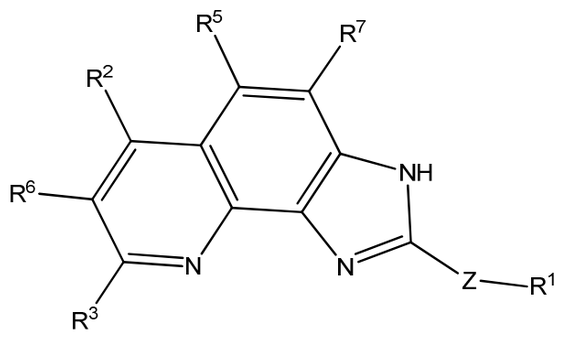
R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente

sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace, -C(O), o alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, $-R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, y halógeno;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, $-R^{12}S(O)_2$, $-S(O)_2R^{12}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en

donde el grupo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-R^{14}$, halógeno, y nitrilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, halógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, y $-R^{14}$;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^9 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^{10} es arilo (de 4 a 14 átomos de carbono);

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6

átomos de carbono), dimetilo, sulfonamida, $–OR^8$, $-C(O)R^{12}$, oxo, nitrilo, $-R^{12}$, halógeno, $-R^9(R^{15})_m$, y $-OR^9(R^{15})_m$;

R^{12} es $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, cada uno independientemente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

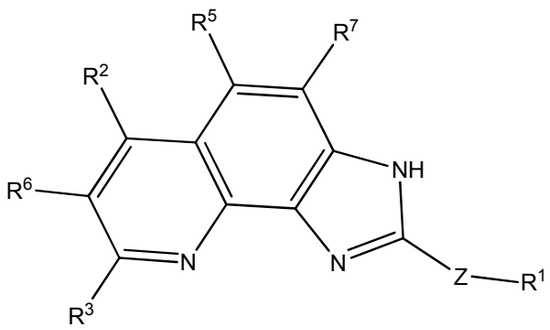
R^{13} es cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) cada uno puede tener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de N y O, y en donde el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) también pueden estar opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} es halógeno; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11}

independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en

hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

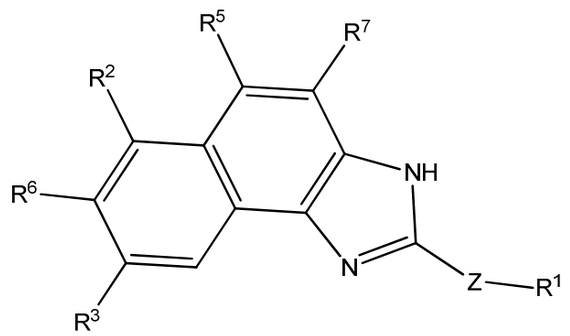
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

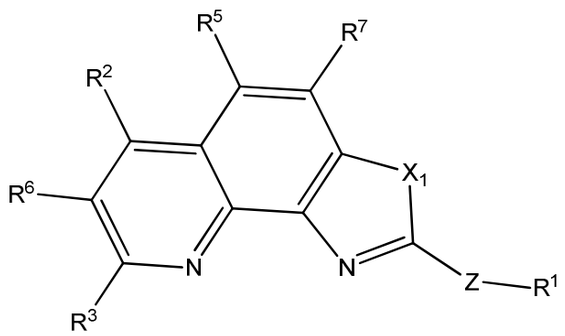
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1 se selecciona a partir de O o S;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11}

independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en

hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

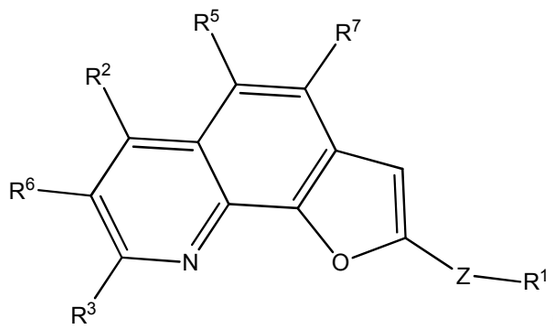
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (VIV):



(VIV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{12}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo,

etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -$C(O)R^{12}$, -$C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, -OR^{13}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, -$C(O)R^{12}$, -R^9R^{12}, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -$C(O)R^{12}$, -$C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, -OR^{13}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -$C(O)R^{12}$, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo,

butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

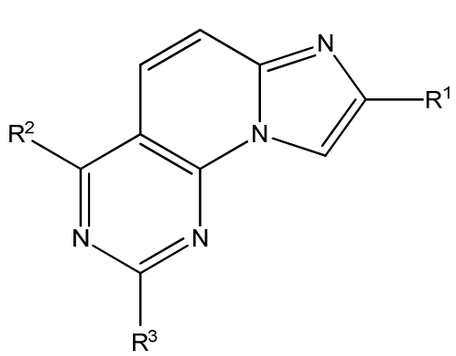
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (X):



(X)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono);

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (X), en donde R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y oxadiazolilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (X), en donde:

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y oxadiazolilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y trifluoro-metilo; y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y trifluoro-metilo.

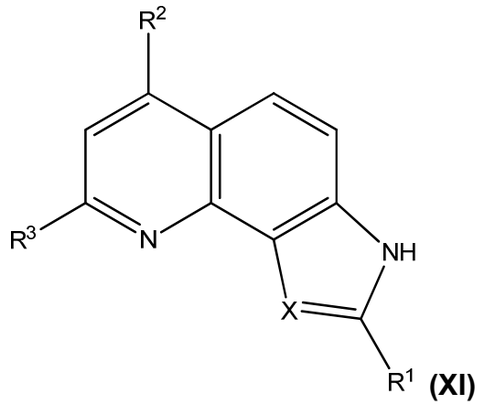
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (X), en donde:

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo; y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluorometilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XI):



(XI)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono);

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y haloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y haloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XI), en donde R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, oxadiazolilo, y oxazolilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XI), en donde:

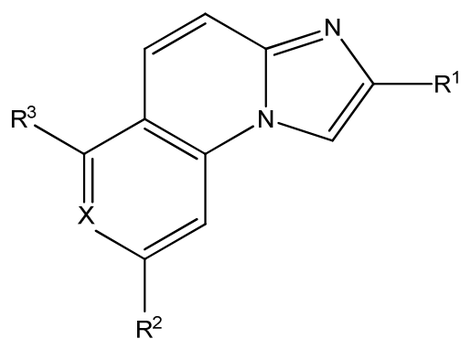
X se selecciona a partir del grupo que consiste en nitrógeno y carbono.

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, y 1,3-oxazol-5-ilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluorometilo; y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluorometilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XIII):



(XIII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono);

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y haloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XIII), en donde R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y oxadiazolilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XIII), en donde:

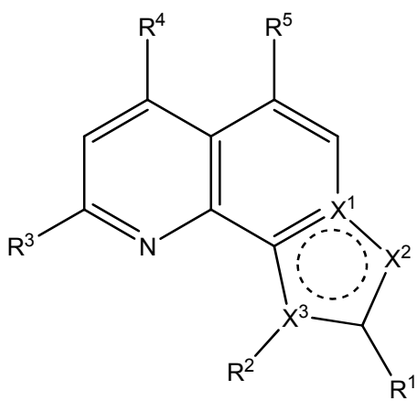
X se selecciona a partir del grupo que consiste en nitrógeno y carbono;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo; y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XIV):



(XIV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y C;

X^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en S, C, y CH;

X_3 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), y heterociclo (de 1 a 11 átomos de carbono);

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), acetilo, y cicloalquil-carbonilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); y

R^5 es hidrógeno.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XIV), en donde R^1 es oxadiazolilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XIV), en donde:

X^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y C;

X^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en S, C, y CH;

X_3 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, 3,4-oxadiazol-2-ilo, tetrahidro-piran-(3 ó 4)-ilo, 1-metil-piperidin-(3 ó 4)-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, y 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-

piridin-(4 ó 5)-ilo;

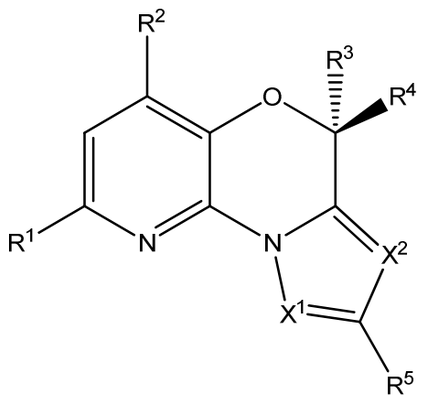
R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, metilo, acetilo, y ciclobutil-carbonilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo; y

R^5 es hidrógeno.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XV):



(XV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); y

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono).

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XV), en donde R^5 es oxadiazolilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XV), en donde:

X^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

X^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluorometilo;

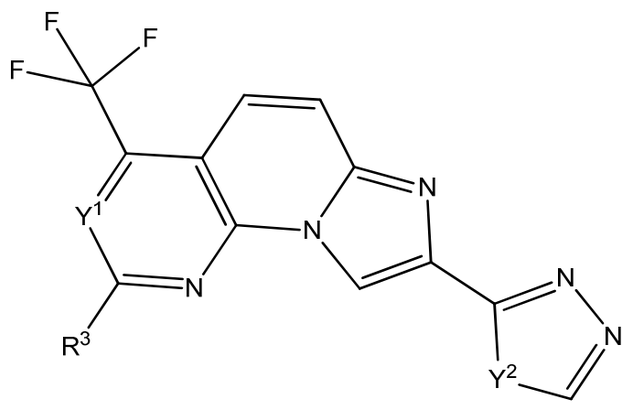
R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluorometilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y metilo;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y metilo; y

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XVI):



(XVI)

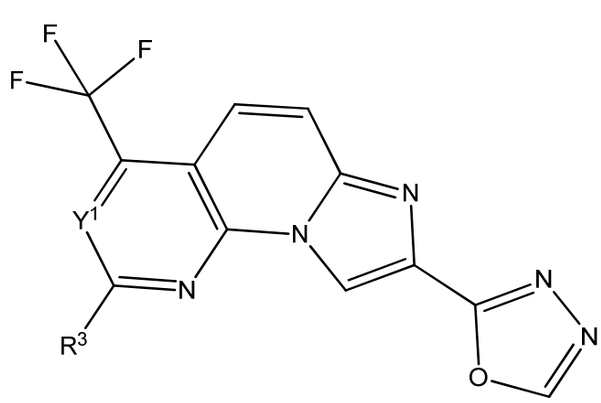
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

Y^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en O y S; y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en trifluoro-metilo y ciclopentilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XVII):



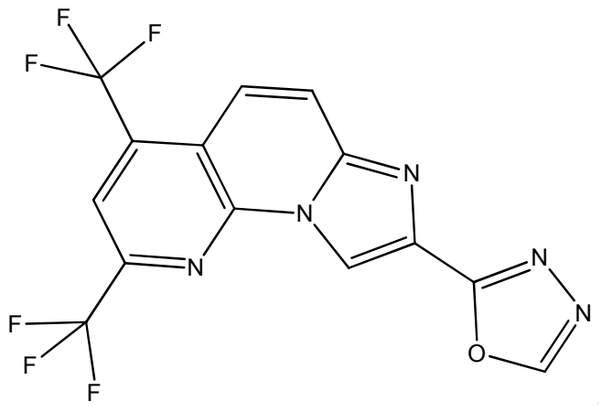
(XVII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en trifluoro-metilo y ciciopentilo.

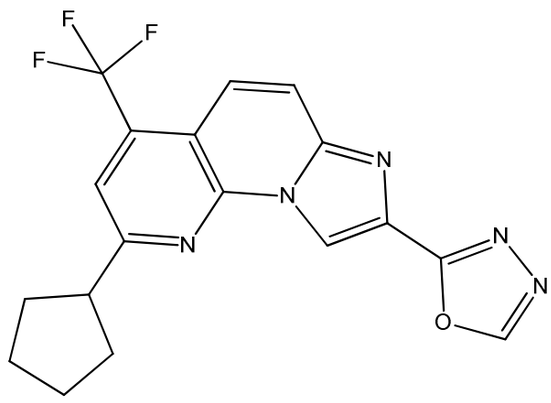
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

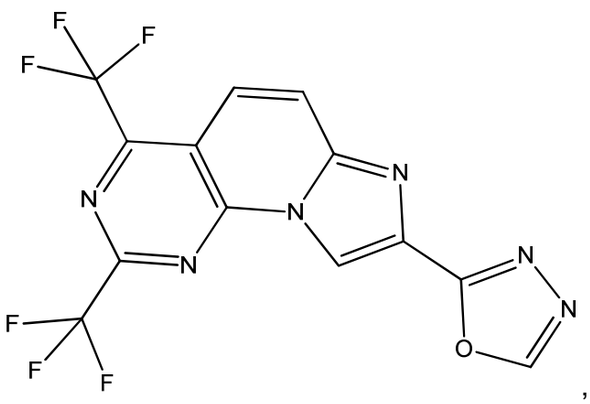
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en los compuestos de las Tablas 1 y 2.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 1.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término 'solvato' se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el solvente mencionado es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más átomos de

carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno o un grupo cicloalquilo, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o una fracción aromática, se puede presentar isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Sigue que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Dentro del alcance de los compuestos reivindicados en la presente invención, se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II), incluyendo los compuestos que exhiban más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácido o de base en donde el contra-ion es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis*/*trans* se pueden separar mediante las técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en este campo, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionaria.

Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o de un derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) quiral.

De una manera alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por

ejemplo, un alcohol, o, en el caso en donde el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente contiene una fracción ácida o básica, un ácido o una base, tal como ácido tartárico o 1-fenil-etil-amina. La mezcla diaestereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria, y uno o ambos de los diaestereoisómeros se convierten hasta los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por una persona experta.

Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en una forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 por ciento de isopropanol, típicamente del 2 al 20 por ciento, y del 0 al 5 por ciento de una alquil-amina, típicamente el 0.1 por ciento de dietil-amina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo. [véase, por ejemplo, “Stereochemistry of Organic Compounds” por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).]

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente

encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tales como ^{36}Cl, de flúor, tales como ^{18}F, de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tales como ^{32}P, y de azufre, tales como ^{35}S.

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, por ejemplo, aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir, ^{3}H, y de carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, y, por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias.

Los compuestos isotópicamente marcados de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como pro-fármacos. Por consiguiente, ciertos derivados de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, se pueden convertir en los compuestos que tengan la actividad deseada, por ejemplo, mediante disociación hidrolítica. Estos derivados son referidos como 'pro-fármacos'.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto o de una sal como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente.

La respuesta antiviral a través de la activación de la senda de interferón-alfa (IFNα), principalmente por medio de la activación de la senda de JAK1/STAT, se ha descrito recientemente como inhibida por las proteínas E6 y E7 del virus de papiloma humano (HPV) (Véase Stanley, M., *Clinical Microbiology Revs.* 25: 2 215-222 (2012)), sugiriendo que la restauración/sobre-regulación de la activación de la senda de JAK1/STAT es potencialmente un planteamiento antiviral efectivo para el tratamiento de las infecciones por el virus de papiloma humano (HPV), y para mitigar los síntomas resultantes, tales

como las verrugas. Por consiguiente, sin pretender obligarse por cualquier teoría en particular, se espera que la activación de la senda de JAK1/STAT en los tejidos fisiológicos, tales como los queratinocitos de la piel, conduzca a terapias efectivas para el tratamiento de las verrugas causadas por el virus de papiloma humano (HPV). Mediante la activación de la senda de JAK1/STAT, y por lo mismo de la senda del IFNα, dentro y/o cerca del sitio de una verruga en un sujeto, se cree que esto podría conducir al encogimiento de la verruga a través del tiempo, o eventualmente a la erradicación completa de la verruga de la piel del sujeto.

Por consiguiente, de acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección viral en un sujeto que ha sido diagnosticado con dicha infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a este sujeto, cualquiera de los compuestos a partir de cualquiera de las fórmulas o Tablas 1 ó 2 descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la respuesta inmunitaria en un sujeto que ha sido diagnosticado con una infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la respuesta inmunitaria a una infección viral en un sujeto que está inmunocomprometido, o que está en riesgo de desarrollar un sistema inmunológico inmunocomprometido, el cual comprende administrar a

este sujeto, un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la respuesta inmunitaria a una infección viral en un sujeto que está inmunocomprometido, o que está en riesgo de desarrollar un sistema inmunológico inmunocomprometido, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, en donde el sujeto inmunocomprometido es un sujeto diagnosticado con una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la respuesta inmunitaria a una infección viral en un sujeto que está inmunocomprometido, o que está en riesgo de desarrollar un sistema inmunológico inmunocomprometido, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, en donde el sujeto inmunocomprometido es un bebé prematuro.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la respuesta inmunitaria a una infección viral en un sujeto que está inmunocomprometido, o que está en riesgo de desarrollar un sistema inmunológico inmunocomprometido, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, en donde el sujeto inmunocomprometido es un sujeto que ha tenido un trasplante de un órgano, o que está en riesgo de tener un

trasplante de un órgano.

En otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de una infección viral en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, un activador de la senda de JAK/STAT del sujeto. En algunas modalidades, el activador es un activador químico. En algunas modalidades, el activador químico se administra tópicamente a la piel y/o a las membranas mucosas del sujeto.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para sobre-regular la senda inmunológica de JAK/STAT en un sujeto que ha sido diagnosticado con una infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde la infección viral comprende uno o más virus a partir de una familia viral seleccionada a partir del grupo que consiste en Picornavirus, Togavirus, Flavirus, Filovirus, Paramixovirus, virus Bunya, Poliomavirus, Adenovirus, virus de Herpes, y Poxvirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde la infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Picornavirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se

proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de una infección viral, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Picornavirus, seleccionado a partir del grupo que consiste en rinovirus, poliovirus, virus Coxsackie, enterovirus, virus de enfermedad de pie y boca, virus de hepatitis A, y Norovirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Togavirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Togavirus, seleccionado a partir del grupo que consiste en virus de encefalitis equina oriental, virus de encefalitis equina occidental, virus de encefalitis equina venezolana, virus Chikungunya, virus Ross River, virus de Semliki Forest, y virus Sindbis.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Flavivirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Flavivirus seleccionado a partir del grupo que consiste en virus de Dengue,

virus de fiebre amarilla, virus de encefalitis japonesa, virus de encefalitis de St. Louis, virus West Nile, virus de encefalitis por garrapata, y virus de hepatitis C (HCV).

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Filovirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Filovirus seleccionado a partir del grupo que consiste en virus Marburg y virus Ébola.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Paramixovirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir del virus de ARN de cadena negativa seleccionado a partir del grupo que consiste en virus de Parotiditis, virus de Parainfluenza, virus de enfermedad de Newcastle, virus de sarampión, virus Nipah, virus sincicial respiratorio, Metaneumovirus, y virus de influenza.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se

proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de virus Bunya.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de virus Bunya seleccionado a partir del grupo que consiste en virus Ortobunya, Flebovirus, virus Hanta, y Rotavirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Poliomavirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Poliomavirus seleccionado a partir del grupo que consiste en virus JC y virus BK.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Adenovirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia del

virus de Herpes.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia del virus de Herpes seleccionado a partir del grupo que consiste en HHV-1 (HSV-1), HHV-2 (HSV-2), HHV-3 (VZV), HHV-4 (EBV), HHV-5 (CMV), HHV-8 (KSV), y virus B.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Poxvirus.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia de Poxvirus seleccionado a partir del grupo que consiste en viruela de simio y virus Variola (viruela).

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento y la prevención de infecciones virales, en donde esa infección viral comprende uno o más virus a partir de la familia del virus de Papiloma. El virus de papiloma humano (HPV) es un virus a partir de la familia del virus de Papiloma que es capaz de infectar a los seres humanos. Como todos los virus de papiloma, los virus de papiloma

humano (HPVs) establecen infecciones productivas en los queratinocitos de la piel o de las membranas mucosas. Aunque la mayoría de los tipos conocidos del virus de papiloma humano (HPV) no provocan síntomas en la mayoría de las personas, algunos tipos pueden provocar las verrugas (verrucae), mientras que otros pueden conducir a cánceres de cérvix, vulva, vagina, pene, orofaringe y ano. http://en.wikipedia.org/wiki/Human_papillomavirus_-_cite_note-1 En adición, las infecciones por HPV 16 y 18 están fuertemente asociadas con una mayor proporción de desarrollar cáncer orofaríngeo (de garganta). Estos dos tipos son responsables de cerca del 70 por ciento de los cánceres cervicales, del 90 por ciento de los cánceres vaginales y anales, y del 40 por ciento de los cánceres de la vulva y del pene. Más de 30 a 40 tipos del virus de papiloma humano (HPV) típicamente se transmiten a través del contacto sexual e infectan la región anogenital. Algunos tipos del virus de papiloma humano (HPV) sexualmente transmitidos pueden provocar verrugas genitales. La infección persistente con los tipos del virus de papiloma humano (HPV) de "alto riesgo" — diferentes de aquéllos que provocan verrugas de la piel — pueden progresar hasta lesiones pre-cancerosas y cáncer invasivo. La infección por el virus de papiloma humano (HPV) es una causa de casi todos los casos de cáncer cervical.

Algunos tipos del virus de papiloma humano (HPV) "cutáneos" provocan las verrugas comunes de la piel. Las verrugas comunes se encuentran con frecuencia en las manos y en los pies, pero también se pueden presentar en otras áreas, tales como los codos o las rodillas. Las verrugas comunes tienen una superficie característica de tipo de coliflor y típicamente están ligeramente

levantadas por encima de la piel circundante. Las verrugas plantares se encuentran en las plantas de los pies. Las verrugas plantares crecen hacia dentro, provocando generalmente dolor al caminar. Las verrugas subungueales o periungueales se forman bajo las uñas de los dedos (subungueales), alrededor de las uñas de los dedos o sobre la cutícula (periungueales). Las verrugas planas se encuentran más comúnmente en los brazos, la cara, o la frente. Como las verrugas comunes, las verrugas planas se presentan con mayor frecuencia en los niños y adolescentes.

Se han identificado más de 120 tipos de virus de papiloma humano (HPV) y son referidos por números. Los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82 son virus de papiloma humano (HPVs) carcinogénicos de "alto riesgo" sexualmente transmitidos, y pueden conducir al desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical, neoplasia intraepitelial vulvar, neoplasia intraepitelial del pene, y/o neoplasia intraepitelial anal. Por ejemplo, la tabla proporcionada más adelante enlista varias enfermedades abarcadas por los métodos de prevención y/o de tratamiento descritos en la presente, las cuales están asociadas con el virus de papiloma humano (HPV), y en particular, el tipo de virus de papiloma humano (HPV).

Enfermedad	**Tipo de HPV**
Verrugas comunes	2, 7
Verrugas plantares	1, 2, 4, 63

Enfermedad	**Tipo de HPV**
Verrugas planas	3, 10, 8
Verrugas ano-genitales	6, 11, 42, 44
Lesiones anales	6, 16, 18, 31, 53, 58
Cánceres genitales	El riesgo más alto: http://en.wikipedia.org/wiki/Human_papillomavirus - cite note-Kumar19-10 16, 18, 31, 45 Otro alto riesgo: 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 Probablemente alto riesgo: 26, 53, 66, 68, 73, 82
Epidermodisplasia verruciforme	Más de 15 tipos
Hiperplasia epitelial focal (oral)	13, 32
Papilomas orales	6, 7, 11, 16, 32
Cáncer orofaríngeo	16
Quiste verrugoso	60

Enfermedad	**Tipo de HPV**
Papilomatosis laríngea	6,11

Por consiguiente, de acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de las enfermedades de la piel asociadas con el virus de papiloma humano, incluyendo las verrugas comunes, las verrugas planas, las verrugas plantares, las verrugas inguinales y las verrugas venéreas, y las lesiones pre-cancerosas.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones por el virus de papiloma humano (HPV) de alto riesgo de cérvix, vulva, vagina, pene, orofaringe y ano.

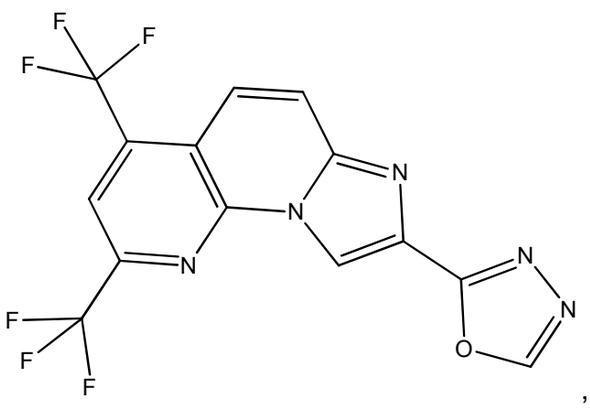
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para tratar tópicamente las verrugas por el virus de papiloma humano (verrucae) en y sobre la piel o las membranas mucosas humanas.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de una verruga común en un sujeto, los cuales comprenden administrar al sujeto cualquiera de los compuestos a partir de cualquiera de las fórmulas o Tablas 1 ó 2 descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para prevenir y/o tratar verrugas comunes

en un sujeto, los cuales comprenden poner en contacto cualquiera de los compuestos a partir de cualquiera de las fórmulas o Tablas 1 ó 2 descritas en la presente a la verruga común en el sujeto. En algunas modalidades, el compuesto se puede formular en una formulación tópica para el tratamiento y/o la prevención una condición dermatológica resultante del virus de papiloma humano (HPV). Una de estas condiciones es la verruga común, que puede aparecer en la piel o en una membrana mucosa. A manera de ejemplo, los compuestos descritos en la presente se pueden agregar a formulaciones tales como líquidos o geles formadores de película que cubrirían y se secarían para formar una película delgada sobre el área de la verruga, manteniendo por consiguiente al compuesto en contacto con la verruga durante un período de tiempo prolongado, y también se podría cubrir opcionalmente después con un parche oclusivo. Por consiguiente, en otras modalidades, los compuestos de la presente invención se podrían incluir en una formulación tópica junto con un kit con parches oclusivos o adhesivos, y también con aplicadores para recubrir la superficie de la verruga.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una verruga en la piel o en la membrana mucosa de un sujeto, el cual comprende poner en contacto un compuesto que tiene la estructura:

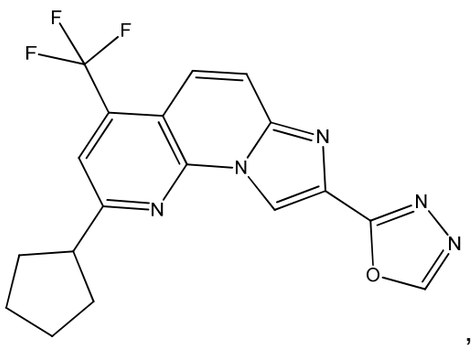


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la verruga en la piel o en la membrana mucosa del sujeto.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una verruga en la piel o en la membrana mucosa de un sujeto, el cual comprende poner en contacto un compuesto que tiene la estructura:

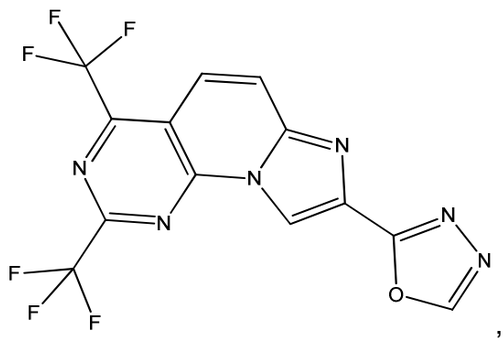


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la verruga en la piel o en la membrana mucosa del sujeto.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una verruga en la piel o en la membrana mucosa de un sujeto, el cual comprende poner en contacto un compuesto que tiene la estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la verruga en la piel o en la membrana mucosa del sujeto.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección viral en un sujeto que ha sido diagnosticado con dicha infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a este sujeto, cualquiera de los compuestos a partir de cualquiera de las fórmulas o Tablas 1 ó 2 descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la respuesta inmunitaria en un sujeto que ha sido diagnosticado con una infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a este sujeto, cualquiera de los compuestos a partir de cualquiera de las fórmulas o Tablas 1 ó 2 descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la respuesta inmunitaria a una infección viral en un

sujeto que está inmunocomprometido, o que está en riesgo de desarrollar un sistema inmunológico inmunocomprometido, el cual comprende administrar a este sujeto cualquiera de los compuestos a partir de cualquiera de las fórmulas o Tablas 1 ó 2 descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para sobre-regular la senda inmunológica de JAK/STAT en un sujeto que ha sido diagnosticado con una infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a este sujeto cualquiera de los compuestos a partir de cualquiera de las fórmulas o Tablas 1 ó 2 descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una verruga común en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto cualquiera de los compuestos a partir de cualquiera de las fórmulas o Tablas 1 ó 2 descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una verruga común en un sujeto, el cual comprende poner en contacto cualquiera de los compuestos a partir de cualquiera de las fórmulas o Tablas 1 ó 2 descritas en la presente.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de lesiones pre-cancerosas y cancerosas de la piel, incluyendo queratosis actínicas, carcinoma de células basales, y carcinoma de células escamosas.

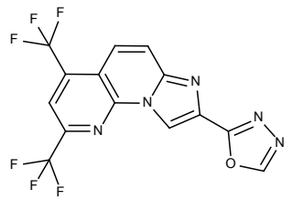
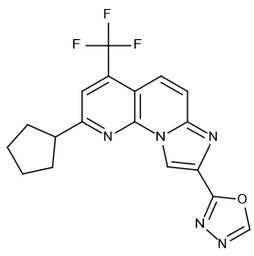
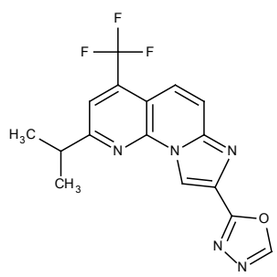
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones virales

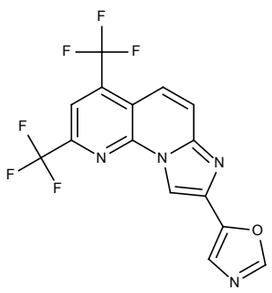
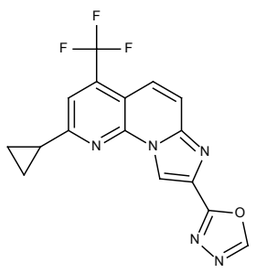
de la piel, incluyendo *Molluscum contagiosum*. *Molluscum contagiosum* (MC) es una infección viral de la piel u ocasionalmente de las membranas mucosas, algunas veces denominadas como verrugas de agua. Es causada por un poxvirus del ADN llamado el *molluscum contagiosum virus* (MCV). Hay cuatro tipos de MCV, MCV-1 a -4; MCV-1 es el más prevaleciente, y MCV-2 se ve usualmente en adultos y con frecuencia se transmite sexualmente. Esta enfermedad viral común tiene una incidencia más alta en los niños, en los adultos sexualmente activos, y en las personas que son inmunodeficientes, http://en.wikipedia.org/wiki/ Molluscum_contagiosum - cite_note-pmid12639455-0, y la infección es más común en los niños de uno a diez años de edad. MC puede afectar a cualquier área de la piel, pero es más común en el tronco del cuerpo, brazos, y piernas.

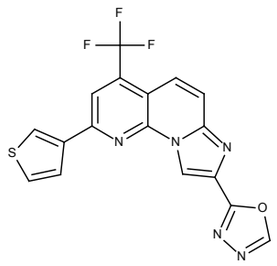
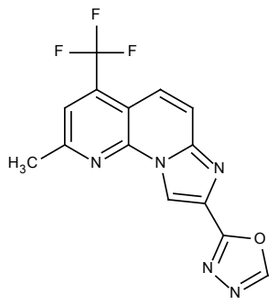
En las modalidades adicionales, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de los compuestos estipulados en la Tabla 1.

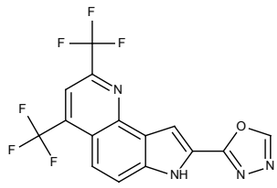
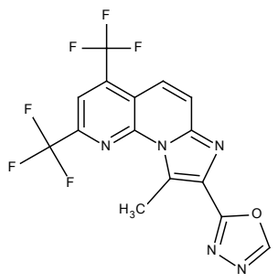
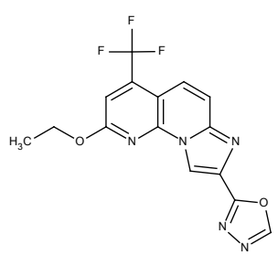
Tabla 1

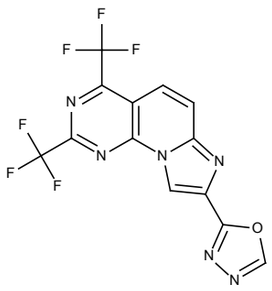
Número de Compuesto y Ejemplo	**Estructura**	**Nombre Químico**

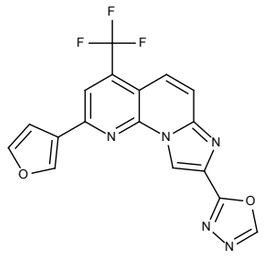
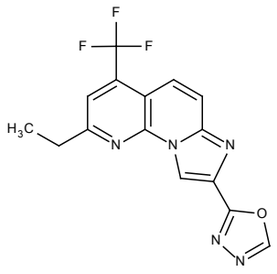
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
1		2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
2		2-[2-ciclopentil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
3		2-[2-(propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

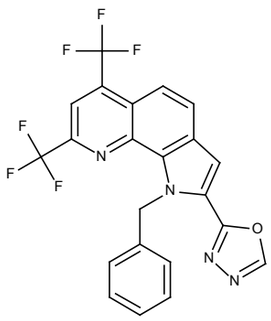
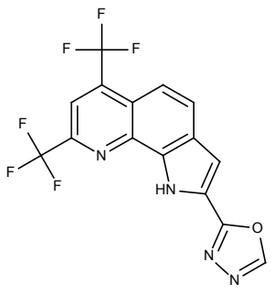
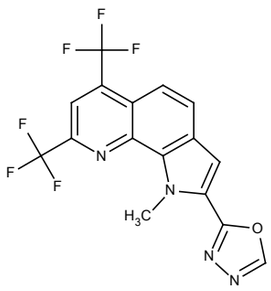
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
4		5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol
5		2-[2-ciclopropil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

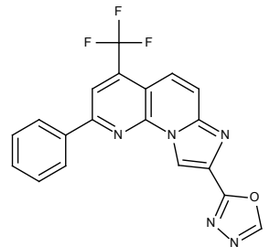
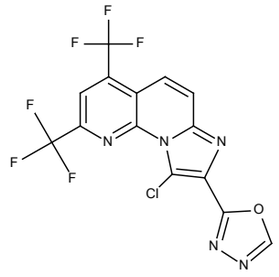
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
6		2-[2-(tiofen-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
7		2-[2-metil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

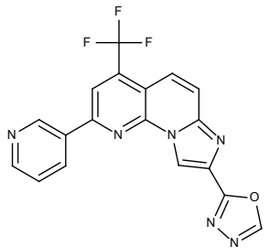
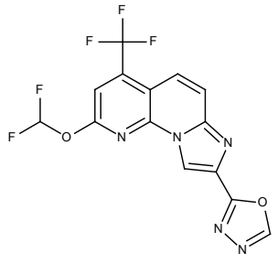
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
8		2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-7H-pirrolo-[2,3-h]-quinolin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
9		2-[9-metil-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
10		2-[2-etoxi-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

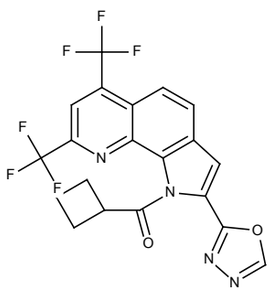
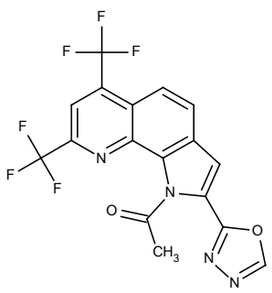
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
11		4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-2,5,11,13-tetra-aza-triciclo-[7.4.0.0²,⁶]-trideca-1(9),3,5,7,10,12-hexaeno

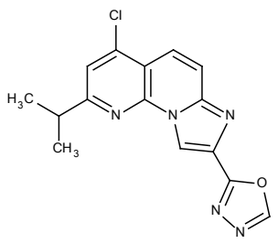
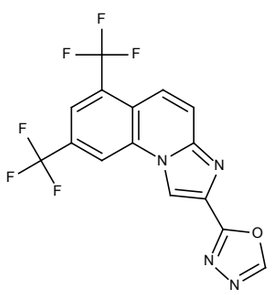
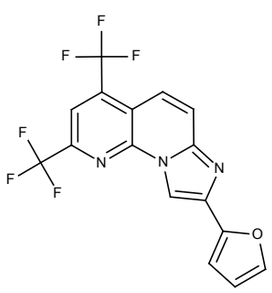
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
12		2-[2-(furan-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
13		2-[2-etil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

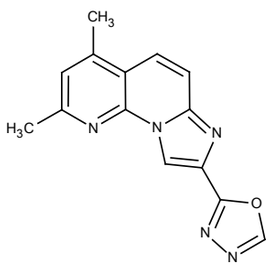
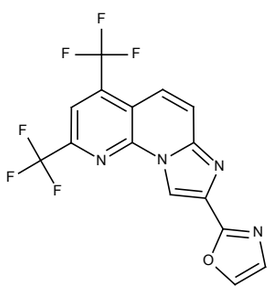
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
14		2-[1-bencil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol
15		2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol
16		2-[1-metil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol

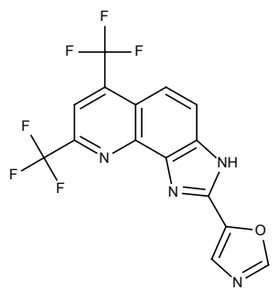
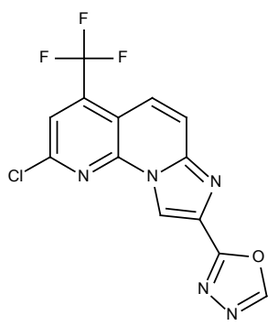
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
17		2-[2-fenil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
18		2-[9-cloro-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

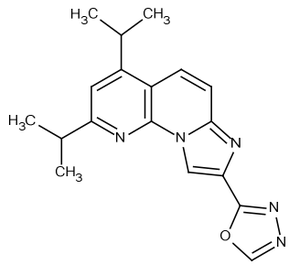
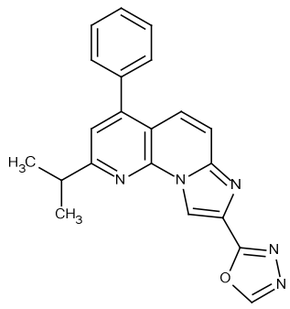
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
19		3-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-piridina
20		2-[2-(difluoro-metoxi)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
21		2-[1-ciclobutan-carbonil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol
22		1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-1-il]-etan-1-ona

Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
23		2-[4-cloro-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
24		2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol
25		8-(furan-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridina

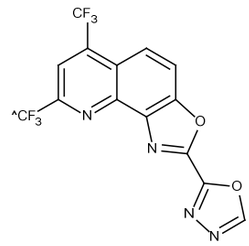
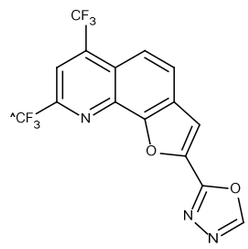
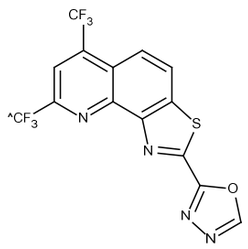
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
26		2-{2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il}-1,3,4-oxadiazol
27		2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol

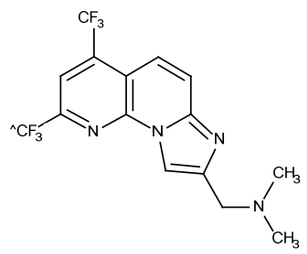
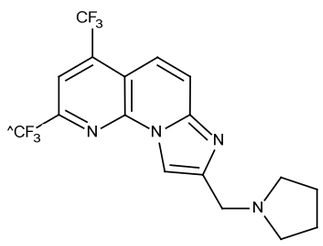
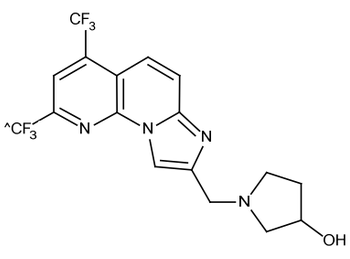
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
28		5-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-3H-imidazo-[4,5-h]-quinolin-2-il]-1,3-oxazol
29		2-[2-cloro-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

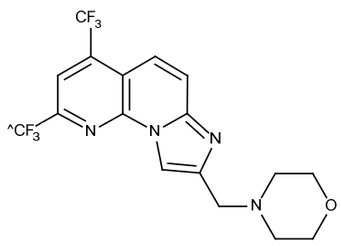
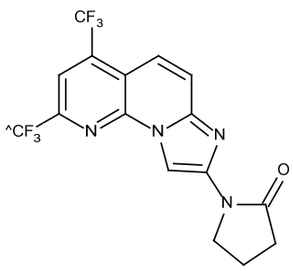
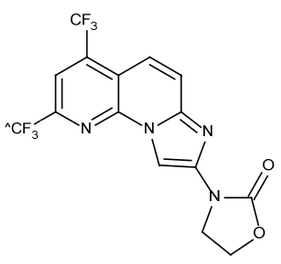
Número de Compuesto y Ejemplo	Estructura	Nombre Químico
30		2-[2,4-bis-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
31		2-[4-fenil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

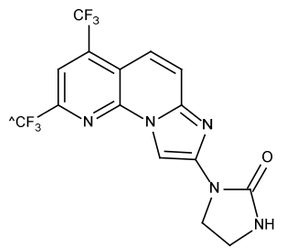
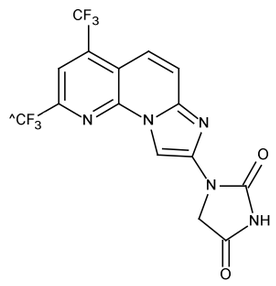
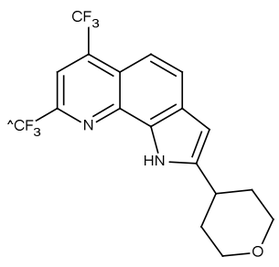
En todavía otras modalidades, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de los compuestos estipulados en la Tabla 2.

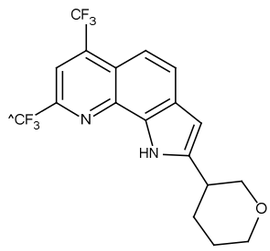
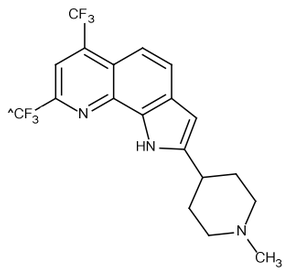
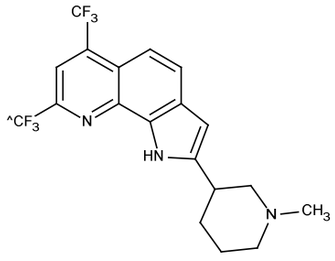
Tabla 2

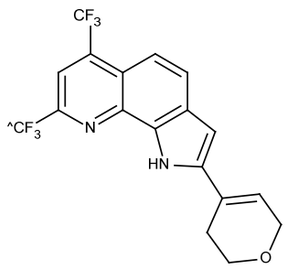
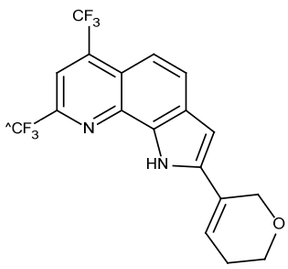
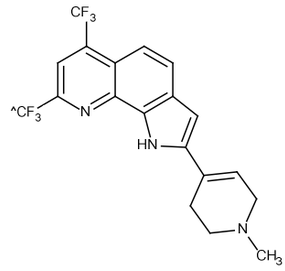
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
32		2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-[1,3]-oxazolo-[5,4-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol
33		2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)furo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol
34		2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-[1,3]-tiazolo-[5,4-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol

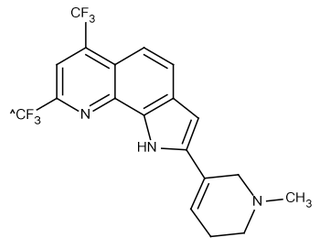
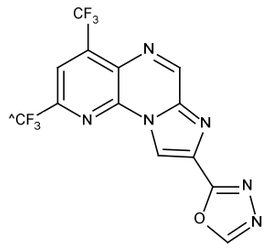
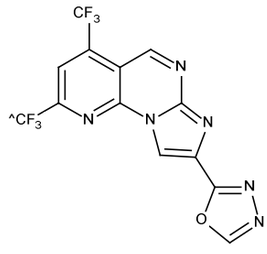
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
35		{[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-metil}dimetil-amina
36		1-{[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-metil}-pirrolidina
37		1-{[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-metil}-pirrolidin-3-ol

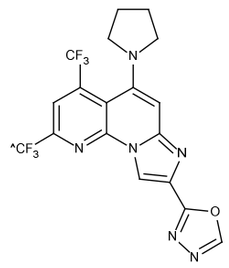
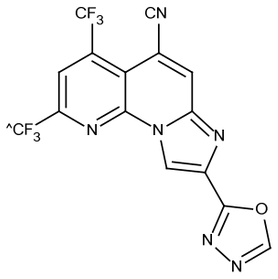
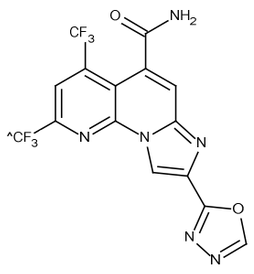
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
38		4-{[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-metil}-morfolina
39		1-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-pirrolidin-2-ona
40		3-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazolidin-2-ona

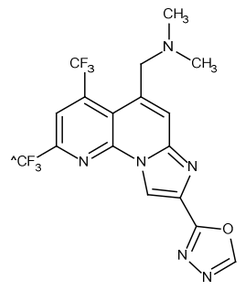
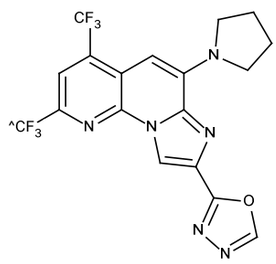
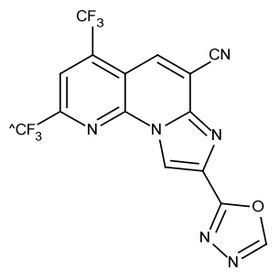
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
41		1-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-imidazolidin-2-ona
42		1-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-imidazolidina-2,4-diona
43		2-(oxan-4-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina

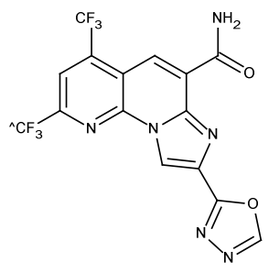
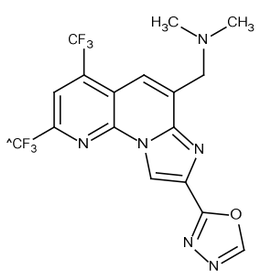
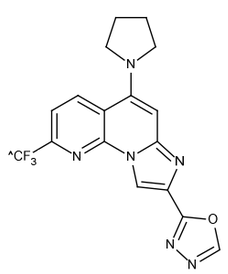
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
44		2-(oxan-3-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina
45		4-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1-metil-piperidina
46		3-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1-metil-piperidina

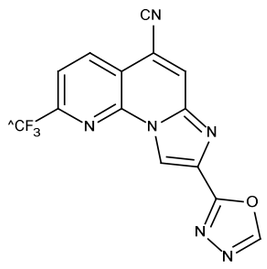
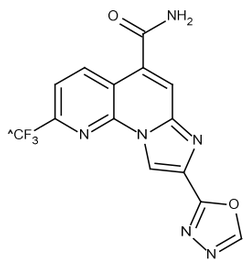
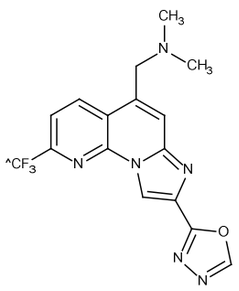
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
47		2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina
48		2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina
49		4-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

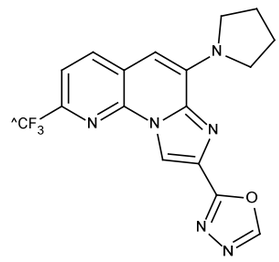
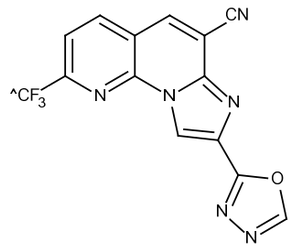
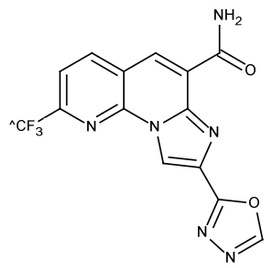
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
50		5-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina
51		4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-2,5,8,13-tetra-aza-triciclo-[7.4.0.0^{2,6}]-trideca-1(13),3,5,7,9,11-hexaeno
52		4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-2,5,7,13-tetra-aza-triciclo-[7.4.0.0^{2,6}]-trideca-1(13),3,5,7,9,11-hexaeno

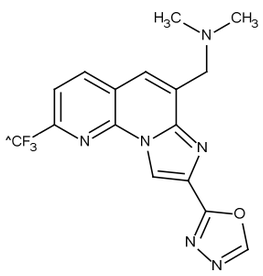
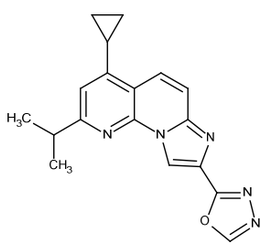
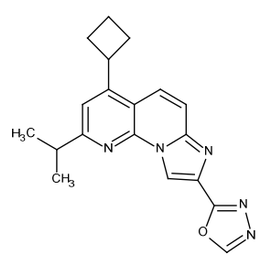
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
53		2-[5-(pirrolidin-1-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
54		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-carbonitrilo
55		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-carboxamida

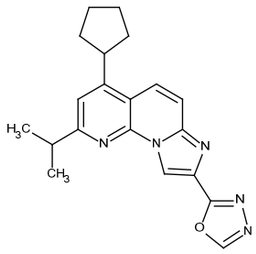
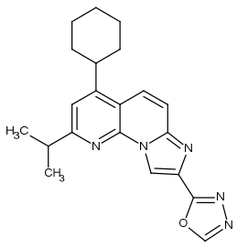
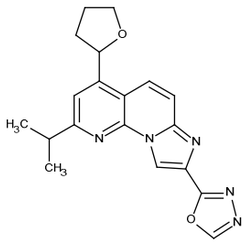
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
56		Dimetil-({[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-il]-metil})-amina
57		2-[6-(pirrolidin-1-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
58		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-carbonitrilo

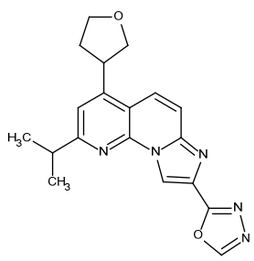
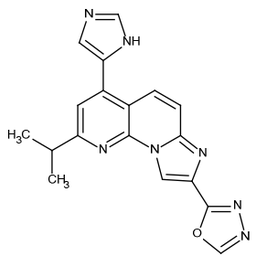
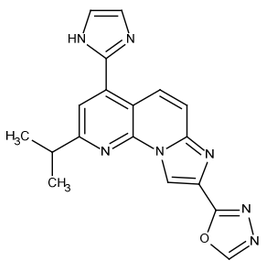
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
59		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-carboxamida
60		Dimetil-({[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-il]-metil})-amina
61		2-[5-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

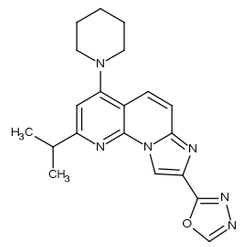
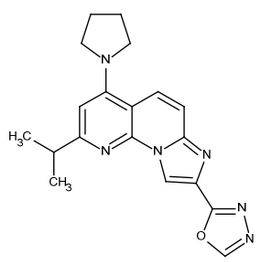
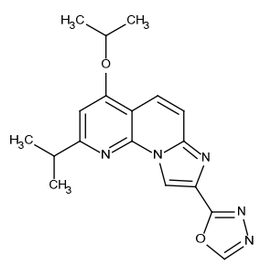
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
62		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-carbonitrilo
63		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-carboxamida
64		dimetil-({[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-il]-metil})-amina

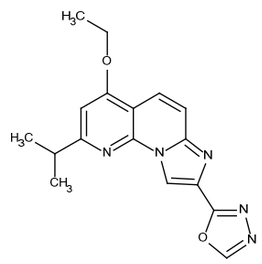
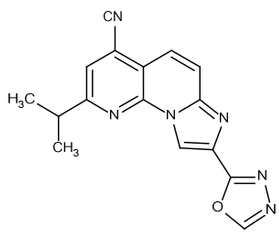
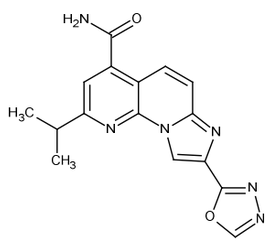
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
65		2-[6-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
66		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-carbonitrilo
67		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-carboxamida

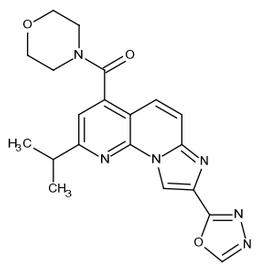
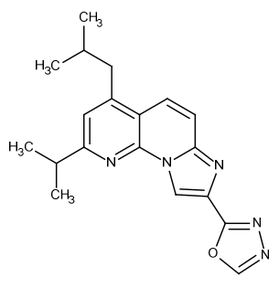
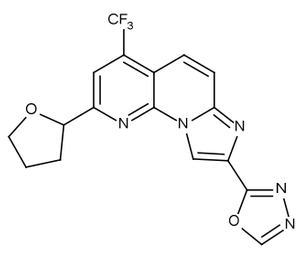
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
68		Dimetil-({[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-il]-metil})-amina
69		2-[4-ciclopropil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
70		2-[4-ciclobutil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

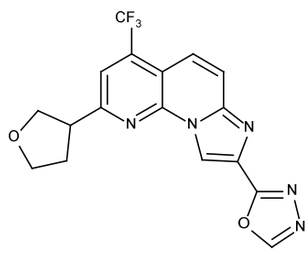
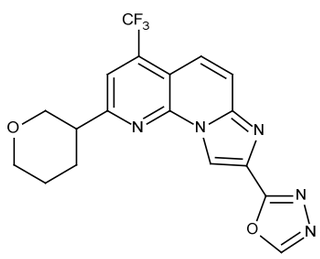
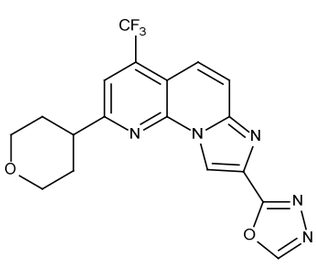
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
71		2-[4-ciclopentil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
72		2-[4-ciclohexil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
73		2-[4-(oxolan-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

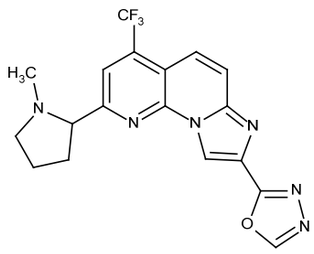
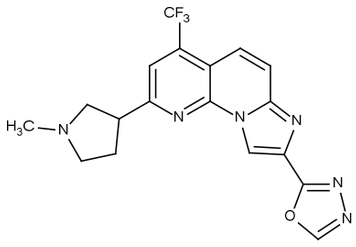
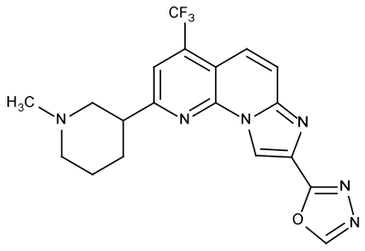
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
74		2-[4-(oxolan-3-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
75		2-[4-(1H-imidazol-5-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
76		2-[4-(1H-imidazol-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

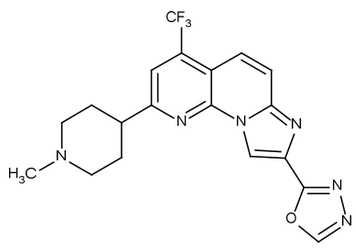
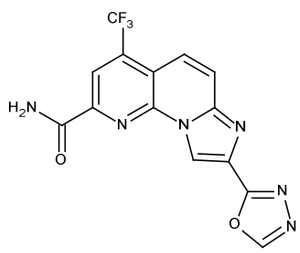
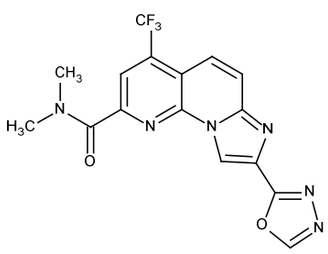
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
77		1-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-4-il]-piperidina
78		2-[2-(propan-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
79		2-[2-(propan-2-il)-4-(propan-2-iloxi)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

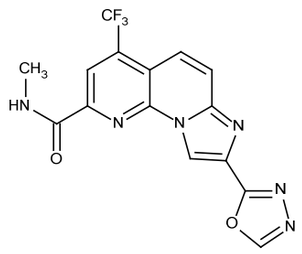
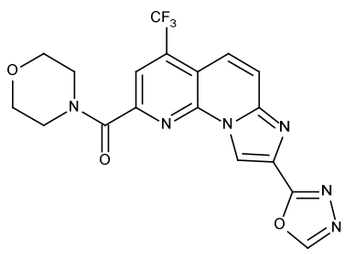
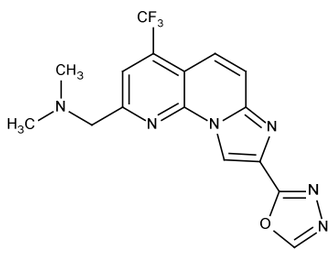
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
80		2-[4-etoxi-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
51		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-4-carbonitrilo
52		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-4-carboxamida

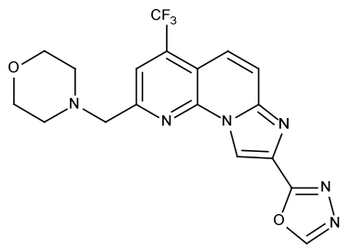
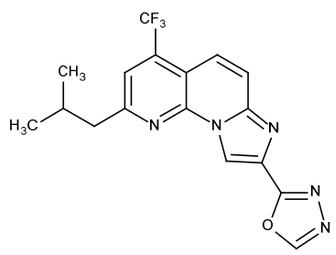
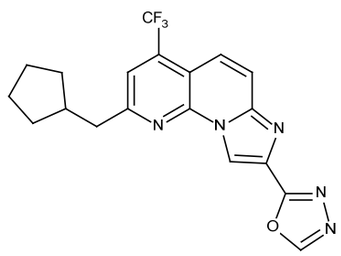
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
53		4-{[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-4-il]-carbonil}-morfolina
54		2-[4-(2-metil-propil)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
55		2-[2-(oxolan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

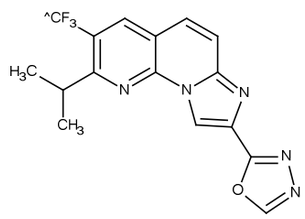
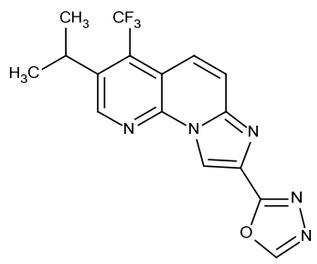
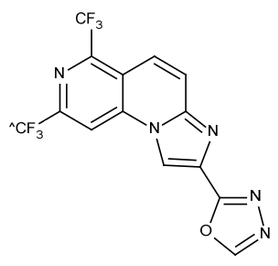
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
56		2-[2-(oxolan-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
57		2-[2-(oxan-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
58		2-[2-(oxan-4-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

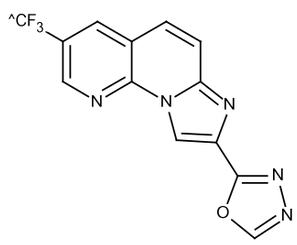
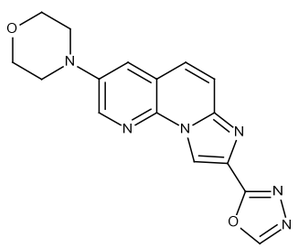
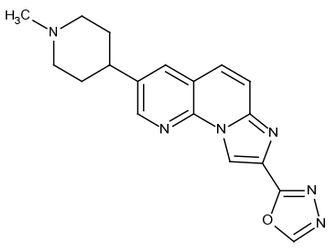
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
59		2-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
60		2-[2-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
61		1-metil-3-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-piperidina

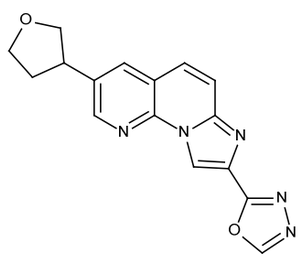
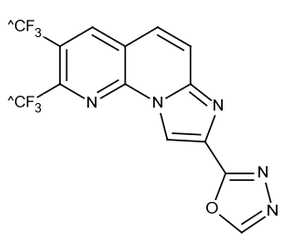
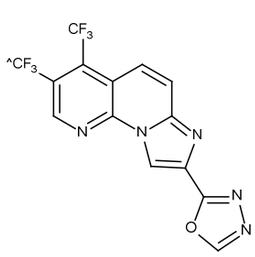
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
62		1-metil-4-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-piperidina
63		8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-carboxamida
64		N,N-dimetil-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-carboxamida

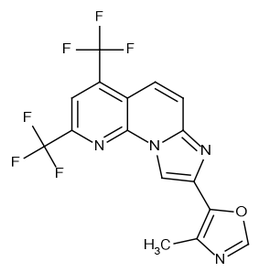
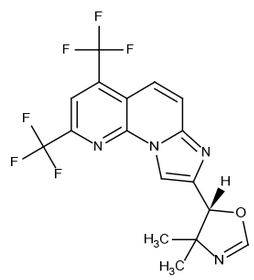
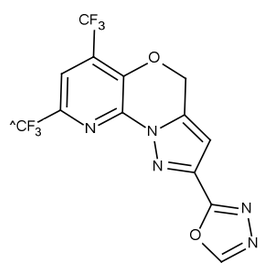
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
65		N-metil-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-carboxamida
66		4-{[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-carbonil}-morfolina
67		dimetil-({[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-metil})-amina

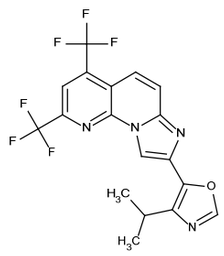
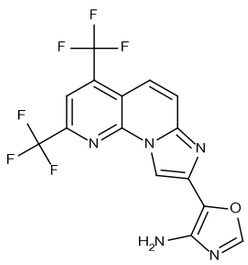
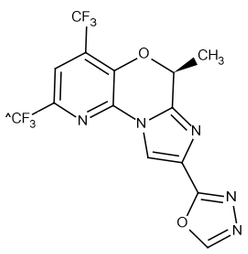
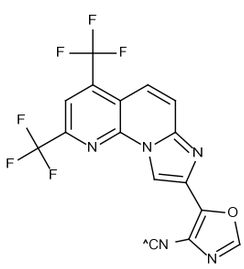
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
68		4-{[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-metil}-morfolina
69		2-[2-(2-metil-propil)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
70		2-[2-(ciclopentil-metil)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

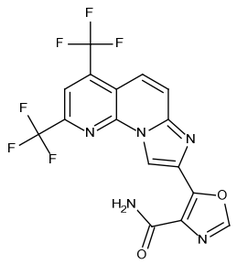
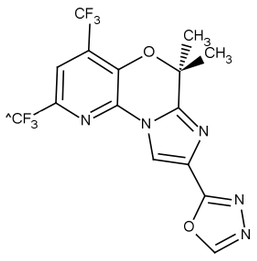
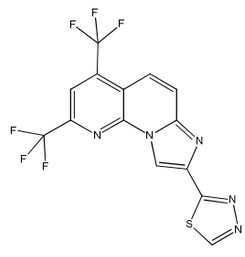
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
71		2-[2-(propan-2-il)-3-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
72		2-[3-(propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
73		2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,6-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
74		2-[3-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
75		4-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-3-il]-morfolina
76		1-metil-4-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-3-il]-piperidina

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
77		2-[3-(oxolan-3-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
78		2-[2,3-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol
79		2-[3,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
80		5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-4-metil-1,3-oxazol
81		(5R)-5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol
82		4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-8-oxa-2,3,13-triaza-triciclo-[7.4.0.$0^{2,6}$]-trideca-1(13),3,5,9,11-pentaeno

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
83		5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-4-(propan-2-il)-1,3-oxazol
84		5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol-4-amina
85		(7S)-7-metil-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-8-oxa-2,5,13-triaza-triciclo-[7.4.0.0²,⁶]-trideca-1(13),3,5,9,11-pentaeno
86		5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol-4-carbonitrilo

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
87		5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida
88		7,7-dimetil-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-8-oxa-2,5,13-triaza-triciclo-[7.4.0.0²,⁶]-trideca-1(13),3,5,9,11-pentaeno
89		2-(2,4-bisfluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-tiadiazol

Los compuestos de la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con los métodos sintéticos, los Esquemas Generales, y los Ejemplos descritos más

adelante. Los compuestos de la Tabla 2 pueden ser sintetizados por un experto en la materia siguiendo los métodos sintéticos, los Esquemas Generales, y los Ejemplos descritos más adelante.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se seleccionan a partir de los compuestos estipulados en las Tablas 1 y 2. En otras modalidades, los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se seleccionan a partir de los compuestos estipulados en la Tabla 1. En todavía otras modalidades, los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se seleccionan a partir de los compuestos estipulados en la Tabla 2.

Métodos Sintéticos

Los métodos de síntesis para las entidades químicas proporcionadas emplean materiales de partida fácilmente disponibles, empleando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que, cuando se dan las condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden emplear otras condiciones del proceso, a menos que se informe de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, los métodos de esta invención pueden emplear los grupos protectores que impidan que ciertos grupos funcionales experimenten

reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para diferentes grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger los grupos funcionales particulares, son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en el mismo.

Además, las entidades químicas proporcionadas pueden contener uno o más centros quirales, y estos compuestos se pueden preparar o aislar como los estereoisómeros puros, es decir, como los enantiómeros o diaestereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en este campo. De una manera alternativa, las mezclas racémicas de estos compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos o mediante modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles con los proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA), Bachem (Torrance, California, EUA), Ernka-Chemce o Sigma (St. Louis,

Missouri, EUA). Otros se pueden preparar mediante los procedimientos o las modificaciones obvias de los mismos descritos en los textos de referencia convencionales, tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1 a 15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1 a 5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volúmenes 1 a 40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edición), y Larock's Comprehensive Organic Transformaciones (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente tienen lugar a presión atmosférica, en términos generales dentro de un intervalo de temperatura de -78°C a 200°C. Además, excepto como sean empleados en los Ejemplos o como se especifique de otra manera, los tiempos y las condiciones de reacción pretenden ser aproximados, por ejemplo, teniendo lugar a aproximadamente la presión atmosférica, dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 110°C durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones que se dejan ejecutar durante la noche promedian un período de aproximadamente 16 horas.

Los términos "solvente", "solvente orgánico", y "solvente inerte", cada uno significa un solvente inerte bajo las condiciones de la reacción que se estén describiendo en conjunto con los mismos [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidro-furanilo ("THF"), dimetil-formamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o dicloro-metano), dietil-éter, metanol, N-metil-

pirrolidona ("NMP"), piridina, y similares].

El aislamiento y la purificación de las entidades químicas e intermediarios descritos en la presente, se pueden efectuar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa delgada o cromatografía de capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos de separación y aislamiento adecuados se pueden tener mediante una referencia a los ejemplos que se encuentran más adelante en la presente. Sin embargo, también se pueden emplear otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.

Cuando se desee, los isómeros (R) y (S) se pueden resolver mediante los métodos conocidos por los expertos en este campo, por ejemplo mediante la formación de sales o complejos diaestereoisoméricos, los cuales se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; por medio de la formación de derivados diaestereoisoméricos, los cuales se puede separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía de gases-líquidos o de líquidos; la reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguida por la separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de gases-líquidos o de líquidos en un medio ambiente quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral enlazado, o en la presencia de un solvente quiral. De una manera alternativa, un enantiómero específico se puede sintetizar mediante síntesis asimétrica, utilizando reactivos

ópticamente activos, sustratos, catalizadores o solventes, o mediante la conversión de un enantiómero hasta otro por medio de transformación asimétrica.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de elaborar y utilizar la invención anteriormente descrita. Se entiende que estos ejemplos de ninguna manera sirven para limitar el verdadero alcance de la invención, sino que más bien se presentan para propósitos ilustrativos. En los Ejemplos que se encuentran más adelante y en los esquemas sintéticos anteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado generalmente aceptado.

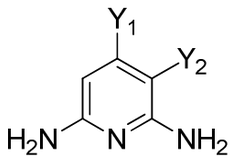
aq.	=	acuoso
µL	=	microlitros
µM	=	micromolar
RMN	=	resonancia magnética nuclear
boc	=	terbutoxi-carbonilo
br	=	amplia
Cbz	=	benciloxi-carbonilo
d	=	doblete

δ	=	cambio químico
°C	=	grados Celsius
DCM	=	dicloro-metano
dd	=	doblete de dobletes
DMEM	=	Medio de Eagle Modificado por Dulbecco
DMF	=	N,N-dimetil-formamida
DMSO	=	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	=	acetato de etilo
g	=	gramos
h o hr	=	horas
HCV	=	virus de hepatitis C
HPLC	=	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
Hz	=	hertz
IU	=	Unidades Internacionales
IC_{50}	=	concentración inhibidora con una inhibición del 50 por ciento

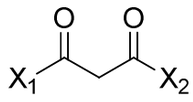
J	=	constante de acoplamiento (dada en Hz a menos que se indique de otra manera)
m	=	multiplete
M	=	molar
$M+H^+$	=	pico de espectro de masas de progenitor más H^+
mg	=	miligramos
mL	=	mililitros
mM	=	milimolar
mmol	=	milimoles
MS	=	espectro de masas
nm	=	nanomolar
ppm	=	partes por millón
c.s.	=	cantidad suficiente
s	=	singulete
sat.	=	saturado
t	=	triplete

TFA	=	ácido trifluoro-acético

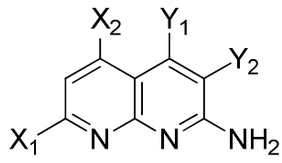
ESQUEMAS GENERALES DE SÍNTESIS



I

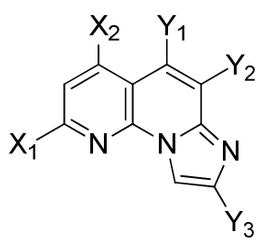


II

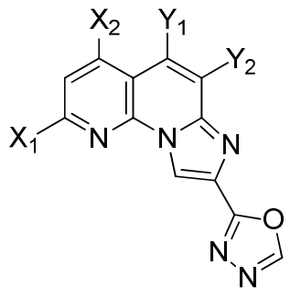


III

Las 1,8-naftiridinas del tipo general **III** se pueden preparar a partir de las 1,6-bis-amino-piridinas correspondientes de la fórmula general **I** y una dicetona correspondiente de la fórmula general **II**. Por ejemplo, los expertos en este campo reconocerán que el tratamiento del **I** (Y_1 = Y_2 = H) con el **II** (X_1 = X_2 = CF_3) en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, ácido acético), y calor (por ejemplo, 80°C) dará la naftiridina correspondiente **III** (Y_1 = Y_2 = H; X_1 = X_2 = CF_3). De una manera similar, el tratamiento del **I** (Y_1 = Y_2 = H) con el **II** (X_1 = OEt, X_2 = CF_3) en la presencia de un solvente (difenil-éter), y calor (por ejemplo, 130°C durante 5 horas, seguido por 210°C durante 16 horas), proporciona el **III** (X_1 = OH, X_2 = CF_3, Y_1 = Y_2 = H). Los expertos en este campo reconocerán que esto constituye un planteamiento general hacia la preparación de moléculas de la fórmula general **III** de muchas sustituciones diferentes.



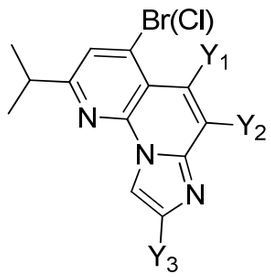
IV



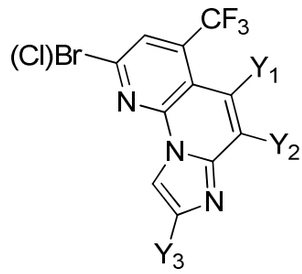
V

Las 1,8-naftiridinas correspondientes de la fórmula general **III** se pueden tratar con un agente alquilante (por ejemplo, α-bromo-piruvato) en un solvente (por ejemplo, N,N-dimetil-formamida (DMF)) con calor (por ejemplo, 80°C), para proporcionar las estructuras tricíclicas de la fórmula general **IV** (en donde Y_3 = CO_2Et si se utiliza bromo-piruvato de α-etilo como un agente alquilante). Los expertos en este campo reconocerán agentes alquilantes alternativos (de preferencia α-halo-cetonas, incluyendo, por ejemplo, se puede emplear α-bromo-acetofenona o 2-bromo-1-(furan-2-il)-etanona) en esta transformación para proporcionar los compuestos de la fórmula **IV** en donde Y_3 = fenilo o furilo, respectivamente. Adicionalmente, una persona experta en la materia reconocerá que cuando se utiliza un agente alquilante para proporcionar las moléculas de la fórmula general **IV** con Y_3 = CO_2Et, la funcionalidad de éster se puede convertir hasta cualquiera de un número de otras estructuras (incluyendo, por ejemplo, oxazoles u oxadiazoles). Por ejemplo, mediante el tratamiento con hidrazina en un solvente (por ejemplo, etanol) con calor (por ejemplo, 80°C), seguido por la subsiguiente exposición a un éster de formato (por ejemplo, ortoformato de trimetilo) con ácido (por ejemplo, ácido p-toluen-sulfónico), se proporcionan moléculas de la fórmula general **V**. De una manera

alternativa, para las moléculas de la fórmula general **IV** (Y_3 = CO_2Et), se pueden convertir fácilmente hasta el aldehído correspondiente mediante su tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, DIBALH) en un solvente (por ejemplo, tolueno) con temperatura reducida (por ejemplo, -78°C). La subsiguiente conversión hasta el oxazol correspondiente (mediante su tratamiento con el reactivo TOSMIC, por ejemplo) se puede llevar a cabo fácilmente utilizando los protocolos bien conocidos por los expertos en este campo. Los expertos en este campo reconocerán que una funcionalidad de éster se puede transformar empleando condiciones convencionales hasta otros numerosos anillos heterocíclicos.



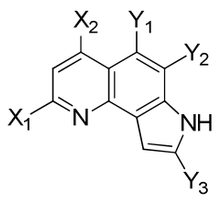
VI



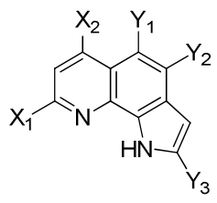
VII

Los expertos en este campo reconocerán que las moléculas de la fórmula general **IV** o **V** (en donde cualquiera de X_1 ó X_2 ó ambos = OH) se pueden convertir hasta los haluros correspondientes (por ejemplo, X_1 ó X_2 ó ambos = Cl o Br) por medio del tratamiento con reactivos halogenantes (por ejemplo, $POCl_3$ ó $POBr_3$) en un solvente (por ejemplo, acetonitrilo) con calor (por ejemplo, 80°C) para dar, por ejemplo, las moléculas de la fórmula general

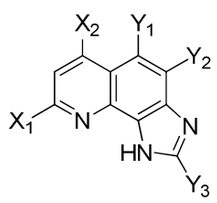
VI o **VII**. Los haluros de arilo **VI** y **VII** se pueden transformar utilizando químicas bien conocidas (por ejemplo, las químicas de desplazamiento de Suzuki, Stille, Negishi, o SNAR), para proporcionar las moléculas de la fórmula general **IV** o **V,** en donde cualquiera de X_1 ó X_2 ó ambos, pueden estar sustituidos con funcionalidades de alquilo, arilo, amino, hidroxilo, o heteroarilo. Por ejemplo, el tratamiento de las moléculas de la fórmula general **VI** utilizando condiciones de Suzuki, incluyendo un ácido vinil-borónico (por ejemplo, ácido ciclopentenil-borónico), una base (por ejemplo, carbonato de potasio), y un catalizador (por ejemplo, $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2) en un solvente (por ejemplo, dioxano), seguido por la reducción de la olefina correspondiente con un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbón) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)), bajo una atmósfera de hidrógeno, puede proporcionar las moléculas de la fórmula general **IV** o **V,** en donde X_2 = ciclopentilo.



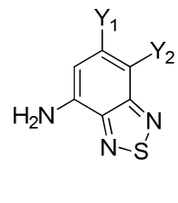
VIII



IX



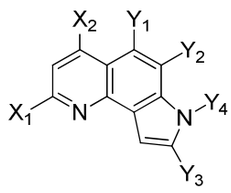
X



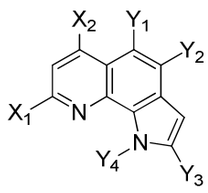
XI

Los expertos en este campo reconocerán que se pueden preparar numerosas estructuras de núcleo relacionadas (incluyendo, por ejemplo, las estructuras generales **VIII**, **IX**, y **X**) de una manera análoga a la descrita para la preparación general de las estructuras de la fórmula general **IV**. Por ejemplo, el tratamiento de los indoles apropiados con una dicetona de la fórmula general **II**

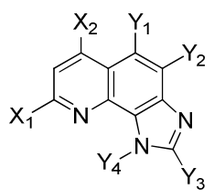
(por ejemplo, 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-pentano-2,4-diona) en un solvente (por ejemplo, ácido acético), proporciona las moléculas de las fórmulas generales **VIII** y **XI**. Los expertos en este campo reconocerán que las moléculas de la fórmula general **XI** sirven como amino-bencimidazoles enmascarados más nucleofílicos que, cuando se tratan con una dicetona de la fórmula general **II** (por ejemplo, 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-pentano-2,4-diona) se pueden convertir hasta las moléculas de la fórmula general **X** utilizando las transformaciones bien conocidas por los expertos en este campo.



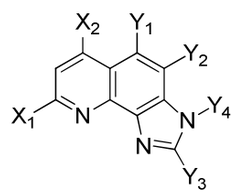
XII



XIII



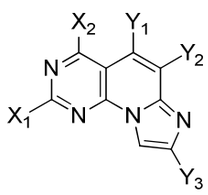
XIV



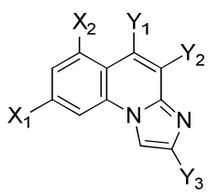
XV

Son posibles otras sustituciones de las moléculas con la fórmula general **VIII**, **IX**, o **X** con una variedad de agentes acilantes o alquilantes utilizando las condiciones convencionales conocidas por los expertos en este campo. Por ejemplo, las moléculas de la fórmula general **XII** o **XIII** (en donde Y_4 = grupo acilo) se pueden obtener directamente a partir de los indoles correspondientes mediante el tratamiento con una base (por ejemplo, trietil-amina) en un solvente (por ejemplo, dicloro-metano), y un agente acilante (por ejemplo, cloruro de ciclobutan-carbonilo). De una manera similar, las moléculas de la fórmula general **XII** o **XIII** (en donde Y_4 = grupo alquilo, por ejemplo, bencilo) se pueden

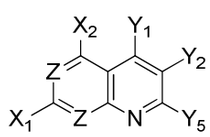
obtener por medio del tratamiento de **VIII** o **IX** con una base (por ejemplo, carbonato de potasio) en un solvente (por ejemplo, N,N-dimetil-formamida (DMF) o MeCN) con un agente alquilante (por ejemplo, bromuro de bencilo), y calor (por ejemplo, 80°C). Los expertos en este campo reconocerán que el tratamiento de las moléculas con la fórmula general **X** utilizando cualquiera de las condiciones anteriores, proporcionará las mezclas de las moléculas aciladas o alquiladas correspondientes de la fórmula general **XIV** o **XV**. Las moléculas de la fórmula general **XIV** o **XV** se pueden separar fácilmente empleando los métodos bien conocidos por los expertos en este campo (por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión).



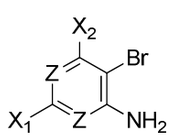
XVI



XVII



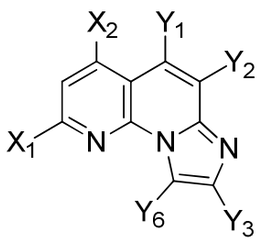
XVIII



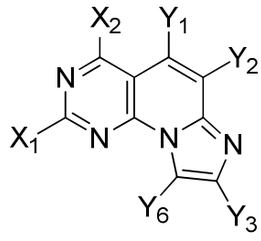
XIX

Los expertos en este campo reconocerán además estructuras de núcleo adicionales, por ejemplo, las moléculas de la fórmula general **XVI** se pueden preparar utilizando químicas análogas. Por ejemplo, el tratamiento de los compuestos de la fórmula general **I** con una triazina deficiente en electrones (por ejemplo, 2,4,6-tris-(trifluoro-metil)-1,3,5-triazina) en un solvente, seguido por alquilación y derivación de una manera análoga a la descrita anteriormente, proporciona las moléculas de la fórmula general **XVI**. De una manera similar, el tratamiento de una aril-amina funcionalizada de la fórmula general **XIX** (en

donde Z puede ser carbono o nitrógeno) con una olefina (por ejemplo, acroleína o acrilonitrilo) en la presencia de un catalizador (por ejemplo, $Pd(OAc)_2$), y un ligando (por ejemplo, trifenil-fosfina), seguido por la exposición a un ácido o a una base (por ejemplo, ácido acético o piperidina), proporciona las estructuras de la fórmula general **XVIII** (en donde Y_5 = O o NH_2). Los expertos en este campo reconocerán que la conversión de Y_5 = O hasta el grupo amino correspondiente, se puede llevar a cabo fácilmente primero mediante el tratamiento con un reactivo de cloración (por ejemplo, $POCl_3$), el desplazamiento subsiguiente del cloruro derivado mediante una amina (por ejemplo, p-metoxi-bencil-amina), y entonces finalmente mediante la exposición a ácido (por ejemplo, ácido trifluoro-acético). Una vez listas, las moléculas de la fórmula general **XVI** o **XVII** se pueden funcionalizar de una manera análoga a la descrita anteriormente para las estructuras de núcleo relacionadas.



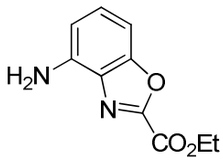
XX



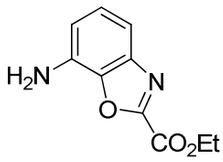
XXI

La funcionalización directa de las moléculas de las fórmulas generales **XVI** y **IV** para proporcionar **XXI** y **XX**, respectivamente (por ejemplo, Y_6 = Cl o Br), se puede llevar a cabo por medio del tratamiento directo de **XVI** o **IV** con un reactivo halogenante (por ejemplo, NCS o NBS) en un solvente (por ejemplo,

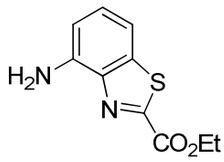
N,N-dimetil-formamida (DMF) o cloroformo). Los expertos en este campo reconocerán que, para el **XX** y **XXI,** en donde Y_6 = Br o Cl, son posibles un número de transformaciones adicionales. Por ejemplo, el tratamiento del **XX** (Y_6 = Br) bajo condiciones de Negishi, incluyendo un catalizador (por ejemplo, tetraquis-trifenil-fosfina-paladio), y un reactivo organometálico (por ejemplo, dimetil-zinc) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)) con calor (por ejemplo, 60°C) proporcionará las moléculas de la estructura general **XX** en donde Y_6 = Me.



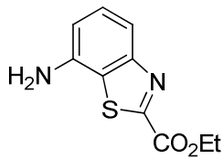
XXII



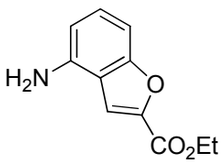
XXIII



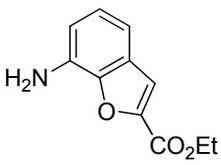
XXIV



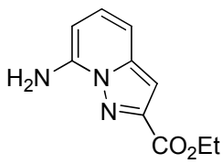
XXV



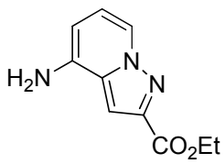
XXVI



XXVII



XXVIII



XXIX

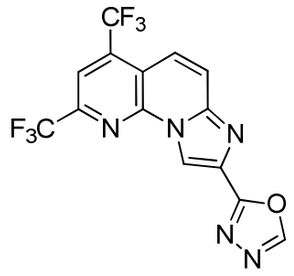
Un experto en la materia reconocerán que se pueden sintetizar numerosas estructuras de núcleo tricíclicas relacionadas por medio de la sustitución de los biciclos **XXII** a **XXIX** (u otros biciclos relacionados) a través de una secuencia de reacción análoga a aquélla descrita anteriormente para la síntesis de **VIII**, **IX** o **X**.

Un experto en la materia reconocerá que las diferentes transformaciones descritas anteriormente se pueden combinar en diferentes combinaciones o en

un orden diferente, de tal manera que los grupos funcionales presentes en cualquier molécula dada, sean compatibles con la condiciones de reacción.

Ejemplo 1

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Paso A

5,7-bis-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2-amina

Una mezcla de piridin-2,6-diamina (12 gramos, 110 milimoles), y 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-pentano-2,4-diona (25.2 gramos, 121 mili-moles) disueltas en ácido acético (80 mililitros) se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, y entonces se diluyó con agua helada. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua, para dar la 5,7-bis-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2-amina (23.98 gramos, 85 milimoles, 78 por ciento de rendimiento), como un sólido gris. ES LC-MS *m/z* = 282.10 $(M+H)^+$.

Paso B

2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo

A una solución de 20 gramos de 5,7-bis-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2-amina en N,N-dimetil-formamida (80 mililitros), se le agregó 3-bromo-2-oxo-

propanoato de etilo (22.4 mililitros, 177 milimoles) (2.5 equivalentes), y la mezcla de reacción se calentó a 68°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una gran cantidad de agua, y el sólido resultante se filtró, y se lava con agua, para dar el 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo (13.55 gramos, 35.9 milimoles, 32.7 por ciento de rendimiento), como un sólido color amarillo-café, rendimiento del 50.5 por ciento. ES LC-MS *m/z* =378.20 $(M+H)^+$,

Paso C

2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbohidrazida

Una solución del 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo (25.5 gramos, 67.6 milimoles), e hidrazina (42.4 mililitros, 1,352 milimoles) en etanol (200 mililitros), se agitó a 65°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado se filtró y se lavó con agua, para dar la 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbohidrazida (20.2 gramos, 55.6 milimoles, 82 por ciento de rendimiento). ES LC-MS *m/z* =364.20 $(M+H)^+$.

Paso D

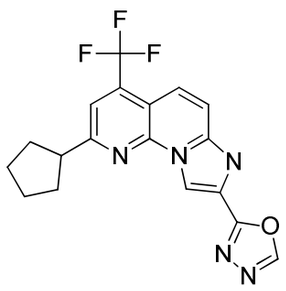
2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

Una solución de la 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbohidrazida (19.5 gramos, 53.7 milimoles), y ácido tósico (5.11 gramos, 26.8 milimoles) en ortoformato de trimetilo (5.93 mililitros, 53.7 milimoles), se agitó con calentamiento a 70°C durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y la mayor parte del solvente se evaporó. La pasta acuosa resultante se filtró, y la torta del filtro se lavó con agua, para dar el 2-[2,4-bis-(trifluoro-

metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol (12.4 gramos, 33.2 milimoles, 61.9 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.00 (dd, 1 H) 8.14 (d, J = 9.76 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 9.46 (s, 1 H);). ES LC-MS *m/z* =374.15 $(M+H)^+$

Ejemplo 2

2-(2-ciclopentil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol



Paso A

7-amino-4-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoato de etilo (14.2 gramos, 77 milimoles), y 2,6-diamino-piridina (6 gramos, 55 mili-moles) en difenil-éter (80 mililitros) se calentó a 130°C durante 2 horas, y entonces a 190°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con hexanos, los sólidos se filtraron y se secaron, para proporcionar el compuesto del título (12.2 gramos, 97 por ciento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 230.13.

Paso B

2-oxo-4-(trifluoro-metil)-1,2-dihidro-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridin-8-carboxilato de etilo

A una suspensión de la 7-amino-4-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

(12.2 gramos, 53.2 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (180 mililitros), se le agregó 3-bromo-2-oxo-propanoato de etilo (11.4 gramos, 58.6 milimoles), y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas bajo nitrógeno. El solvente se removió al vacío, y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en dicloro-metano (DCM), y los sólidos se filtraron y se secaron, para proporcionar el compuesto del título (5.97 gramos, 34 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 326.19.

Paso C

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

A una suspensión del 2-oxo-4-(trifluoro-metil)-1,2-dihidro-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridin-8-carboxilato de etilo (2 gramos, 6.2 milimoles) en etanol, se le agregó hidrazina (3.9 gramos, 123 milimoles), y la reacción se calentó hasta el reflujo durante 18 horas bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos se filtraron y se secaron. Los sólidos se suspendieron en orto-formato de trietilo (25 mililitros), y se agregó monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (0.59 gramos, 3.1 milimoles), y la reacción se calentó hasta 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró sin enfriamiento, y los sólidos se secaron para proporcionar el compuesto del título (1.48 gramos, 75 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 321.94.

Paso D

2-cloro-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridina

Una mezcla de la 8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-

a]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1.28 gramos. 4.0 milimoles), y oxi-tricloruro de fósforo (13 mililitros) se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 1 hora. El $POCl_3$ se removió al vacío, y el residuo se agitó con agua durante 5 minutos, y se neutralizó con carbonato de potasio hasta que la solución dio azul en el papel de pH. La solución se extrajo dos veces con dicloro-metano (DCM), y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter, y los sólidos se filtraron y se secaron, para proporcionar el compuesto del título (774 miligramos, 57 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 340.12.

Paso E

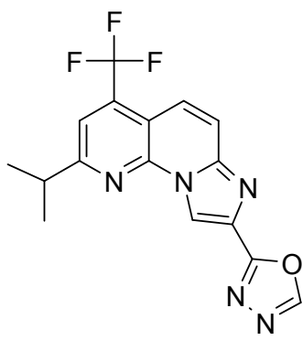
2-(2-ciclopentil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol

Una mezcla de la 2-cloro-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridina (85 miligramos, 0.25 milimoles), y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (20 miligramos, 0.025 milimoles) en dioxano anhidro (2 mililitros), se desgasificó con nitrógeno. A la solución se le agregó bromuro de zinc ciclopentílico como una solución 0.5 M en tetrahidrofurano (THF) (0.6 mililitros), y la reacción se calentó hasta 80°C en un tubo sellado durante 1 hora, y entonces a 100°C durante 1 hora. La reacción se trató con agua, y la mezcla resultante se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con el 20 al 100 por ciento de hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (5 miligramos, 5 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 374.29. ^1H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9.43 (s, 1 H), 9.13 -9.29 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.79 - 7.95 (m, 2 H), 3.45 - 3.68 (m, 1 H), 2.15 (br. s., 2 H), 1.82 -2.08 (m, 3 H), 1.60 -1.81 (m, 2 H), 1.23 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3

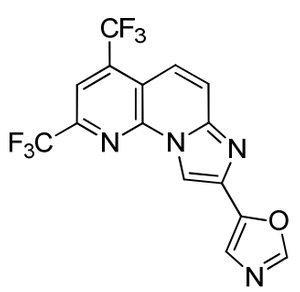
2-[2-(propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Se preparó a partir de la 2-cloro-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridina de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 2, paso E. LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 348.25. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9.43 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.78 - 7.96 (m, 2 H), 3.37 - 3.48 (m, 1 H), 1.33 -1.50 (m, 6 H).

Ejemplo 4

5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol



Paso A

2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbaldehído

A una solución del 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo (500 miligramos, 1.325 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (15 mililitros) agitada bajo nitrógeno a -78°C, se le agregó DIBAL-H (solución 1.0 M) (3.98 mililitros, 3.98 milimoles) por goteo durante 30 minutos. Después de 2 horas a -78°C, la reacción se apagó con metanol a -78°C. Entonces la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C, y se trató con una solución saturada de sal de Rochelle (100 mililitros). La mezcla resultante se extrajo con dicloro-metano (DCM) (la emulsión formada se filtró sobre Celite para remover el precipitado blanco gomoso). Los extractos combinados se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 5 por ciento de MeOH/DCM), para dar el 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbaldehído (293 miligramos, 0.835 milimoles, 63.0 por ciento de rendimiento), como un sólido color café claro. ES LC-MS *m/z* =334.20 $(M+H)^+$,

Paso B

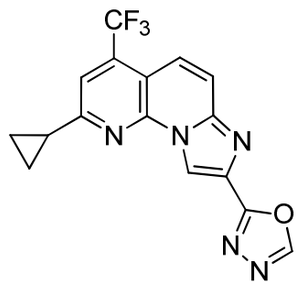
5-[2,4-bis-(trifluorometil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol

A una mezcla del 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbaldehído (100 miligramos, 0.300 milimoles), y reactivo TOSMIC (58.6 miligramos, 0.300 milimoles) en metanol (4 mililitros), se le agregó K_2CO_3 (41.5 miligramos, 0.300 milimoles). La solución se puso a reflujo durante 2 horas, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se vertió en agua helada, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se lavó

consecutivamente con HCl al 1 por ciento, seguido por agua, y se concentró a sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 5 por ciento de MeOH/DCM), para dar el 5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol (84.1 miligramos, 0.215 milimoles, 71.5 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (s, 1 H) 7.93 (dd, J = 9.85, 1.85 Hz, 1 H) 8.08 (d, J = 9.76 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H); ES LC-MS *m/z* =373.22 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5

2-[2-ciclopropil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

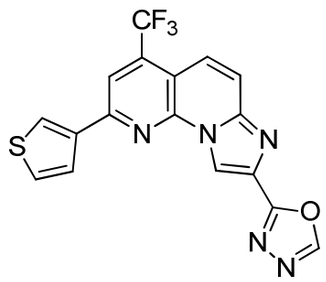


A una mezcla del 2-(2-cloro-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (34 miligramos, 0.100 mili-moles), y $Pd(Ph_3P)_4$ (11.57 miligramos, 10.01 micromoles) disueltos en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros), se le agregó por goteo bromuro de zinc(II) ciclopropílico (0.400 mililitros, 0.200 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 45 minutos bajo nitrógeno, y la mezcla de reacción cruda se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para dar el 2-[2-ciclopropil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol (11.6 miligramos, 0.032 milimoles, 31.9 por

ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 δ: ppm 1.18 -1.32 (m, 2 H) 1.31 -1.41 (m, 2 H) 2.52 -2.62 (m, 1 H) 7.84 (s, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H); ES LC-MS *m/z* =346.24 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6

2-[2-(tiofen-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

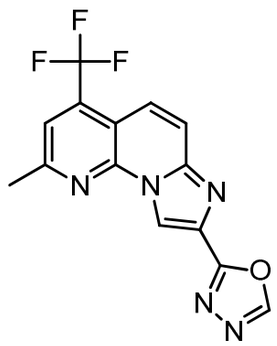


A una mezcla del 2-(2-cloro-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (100 miligramos, 0.294 mili-moles), ácido tiofen-3-il-borónico (75 miligramos, 0.589 milimoles), y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (24.04 miligramos, 0.029 milimoles) disueltos en N,N-dimetil-acetamida (3 mililitros), se le agregó Na_2CO_3 (0.883 mililitros, 0.883 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica combinada se lavó consecutivamente con agua, seguida por NaCl saturado, y entonces se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 5 por ciento de MeOH/DCM), para dar el 2-[2-(tiofen-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol (44 miligramos, 0.108 milimoles, 36.7 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz,

DMSO-d_6 δ: ppm 7.79 (dd, 1 H) 7.88 (s, 2 H) 8.29 (dd, J = 5.07, 0.98 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.96 (d, J = 1.76 Hz, 1 H) 9.44 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H); ES LC-MS *m/z* =388.20$(M+H)^+$.

Ejemplo 7

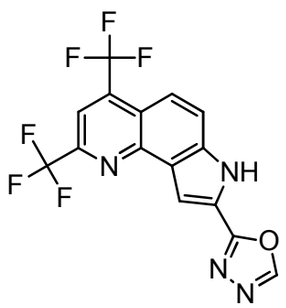
2-[2-metil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Se preparó a partir de la 2-cloro-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridina de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 2, paso E. LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 320.22. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9.42 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.82 - 7.96 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H).

Ejemplo 8

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-7H-pirrolo-[2,3-h]-quinolin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Paso A

4-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 4-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.7 gramos, 7.3 milimoles) en etanol, se le agregó Níquel de Raney, y la reacción se hidrogenó a 60 psi (4.2 kg/cm^2) a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título (1.38 gramos, 93 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 205.46.

Paso B

2,4-bis-(trifluoro-metil)-7H-pirrolo-[2,3-h]-quinolin-8-carboxilato de etilo

Una solución de 4-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.0 gramo, 4.9 milimoles), y 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-pentano-2,4-diona (1.5 gramos, 7.3 milimoles) en ácido acético (23 mililitros) se calentó a 100°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución de carbonato de potasio 10 por ciento acuosa y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se trituró en metanol y los sólidos se filtraron y se secaron, para proporcionar el compuesto del título (1.17 gramos, 64 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 376.92.

Paso C

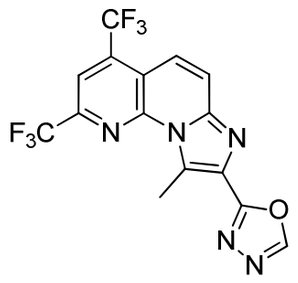
2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-7H-pirrolo-[2,3-h]-quinolin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

El 2,4-bis-(trifluoro-metil)-7H-pirrolo-[2,3-h]-quinolin-8-carboxilato de etilo (1.17 gramos, 3.1 milimoles) se suspendió en etanol (30 mililitros), y se le agregó hidrazina (1.95 mililitros, 62.2 milimoles), y la reacción se calentó hasta

el reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos se filtraron y se secaron. Los sólidos se suspendieron en orto-formato de trietilo (18 mililitros), y se le agregó monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (296 miligramos, 1.56 milimoles), y la reacción se calentó hasta 85°C durante 1.5 horas, y la mezcla de reacción se filtró sin enfriamiento. Los sólidos se secaron para proporcionar el compuesto del título (990 miligramos, 86 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 372.97. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 13.47 (br. s., 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.10 - 8.19 (m, 1 H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H).

Ejemplo 9

2-[9-metil-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Paso A

2-(9-bromo-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol

Una solución de 2-(2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (1.5 gramos, 4.02 milimoles), y NBS (1.431 gramos, 8.04 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros) se agitó con

calentamiento a 60°C durante 1 hora. Se agregó agua, y el precipitado se filtró, para dar el 2-(9-bromo-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (1.69 gramos, 3.55 milimoles, 88 por ciento de rendimiento). ES LC-MS *m/z* =452.13 (Br^{79}, $M+H)^+$, ES LC-MS *m/z* =454.10 (Br^{81}, $M+H)^+$.

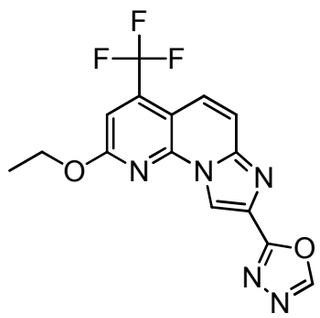
Paso B

2-[9-metil-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

Una solución de 2-(9-bromo-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (100 miligramos, 0.221 milimoles), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (278 miligramos, 0.221 milimoles), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (18.06 miligramos, 0.022 milimoles), y carbonato de sodio (0.332 mililitros, 0.664 milimoles, solución 1.0 M) en N,N-dimetil-acetamida (5.0 mililitros) se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción cruda se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para dar el 2-[9-metil-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol (7.2 miligramos, 0.018 milimoles, 7.99 por ciento de rendimiento): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.35 (s, 3 H) 7.91 (d, J = 9.76 Hz, 1 H) 8.08 (d, J = 9.76 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H); ES LC-MS *m/z* =388.24 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

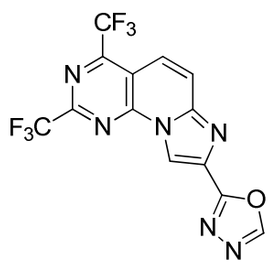
2-[2-etoxi-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



A una solución de 2-cloro-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridina (Ejemplo 2, paso D) (50 miligramos, 0.15 milimoles) en etanol (1 mililitro), se le agregó etóxido de sodio (21 por ciento en peso en etanol, 0.07 mililitros, 0.18 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y entonces a 50°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con del 50 al 100 por ciento de hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (19 miligramos, 31 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 349.83. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9.42 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 7.72 - 7.90 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 4.71 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

Ejemplo 11

4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-2,5,11,13-tetra-aza-triciclo-[7.4.0.0^{2},^{6}]-trideca-1(9),3,5,7,10,12-hexaeno



Paso A

2,4-bis-(trifluoro-metil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-amina

Una solución de piridin-2,6-diamina (1.5 gramos, 13.75 milimoles) en AcOH (64.8 mililitros) se enfrió a 0 grados y se trató mediante adición por goteo de 2,4,6-tris-(trifluoro-metil)-1,3,5-triazina (3.89 mililitros, 13.75 milimoles). El baño se removió y la reacción se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los solventes se removieron bajo presión reducida, y el residuo se absorbió en dicloro-metano, y se basificó con NaOH 1N. Los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (3 veces), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para dar la 2,4-bis-(trifluoro-metil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-amina (3.77 gramos, 13.36 milimoles, 97 por ciento de rendimiento), como un sólido rojo. ES LC-MS *m/z* =283.11 $(M+H)^+$.

Paso B

2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1',2':1,6]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-8-carboxilato de etilo

Una solución de 2,4-bis-(trifluoro-metil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-amina (2.0 gramos, 7.09 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (33.2 mililitros) se trató con boro-piruvato de etilo (2.230 mililitros, 17.72 milimoles). La reacción se calentó a 80°C durante la noche. La reacción negra se concentró bajo presión

reducida para remover la mayoría de la N,N-dimetil-formamida. El residuo se diluyó con H_2O y los sólidos se filtraron para dar 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1',2':1,6]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-8-carboxilato de etilo (2.45 gramos, 6.48 milimoles, 91 por ciento de rendimiento), como un sólido color café. ES LC-MS *m/z* =379.14 $(M+H)^+$.

Paso C

2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1',2':1,6]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-8-carbohidrazida

Una solución de 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1',2':1,6]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-8-carboxilato de etilo (0.5 gramos, 1.322 milimoles), e hidrazina (0.830 mililitros, 26.4 milimoles) en EtOH (5.78 mililitros) se calentó a reflujo durante 30 minutos, la reacción se concentró bajo presión reducida, para dar la 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1',2':1,6]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-8-carbohidrazida (0.481 gramos, 1.321 milimoles, 100 por ciento de rendimiento), como un aceite color rojo/café oscuro. ES LC-MS *m/z* =365.1 $(M+H)^+$.

Paso D

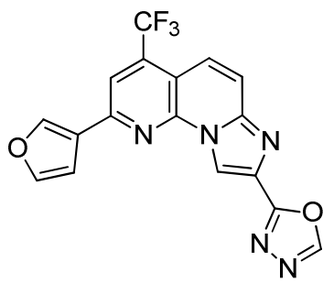
2-(2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1',2':1,6]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-8-il)-1,3,4-oxadiazol

Una solución de 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1',2':1,6]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-8-carbohidrazida (.481 gramos, 1.321 milimoles), TsOH (0.100 gramos, 0.528 milimoles), y orto-formato de trietilo (8.80 mililitros, 52.8 milimoles) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los solventes se removieron bajo presión reducida, y el residuo se trató mediante agua. La solución se extrajo con EtOAc.

Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se absorbió en N,N-dimetil-formamida (DMF), y se purificó mediante cromatografía en fase inversa (10-90 por ciento ACN/ H_2O + ácido fórmico), entonces se liofilizó para dar 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-2,5,11,13-tetra-aza-triciclo-[7.4.0.0^{2},^{6}]-trideca-1(9),3,5,7,10,12-hexaeno (0.0436 gramos, 0.117 milimoles, 8.82 por ciento de rendimiento), como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.51 (s, 3 H), 9.39 (s, 1 H), 8.07 - 8.28 (m, 2 H), ES LC-MS *m/z* =375.2 $(M+H)^{+}$.

Ejemplo 12

2-[2-(furan-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

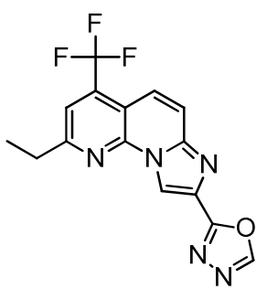


A una mezcla de 2-(2-cloro-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (50 miligramos, 0.147 milimoles), y ácido furan-3-il-borónico (32.9 miligramos, 0.294 milimoles) se disolvió en 1,4-dioxano (2 mililitros), se le agregó fosfato de potasio tribásico (94 miligramos, 0.442 milimoles), y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (12.02 miligramos, 0.015 milimoles). El recipiente de reacción se selló bajo nitrógeno y se calentó en un Iniciador de Microondas Biotage a 160°C durante 30 minutos. Esta mezcla de reacción se

sometió a 7 tiempos de condiciones de microondas para mejorar la conversión total de los materiales de partida. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para dar el 2-[2-(furan-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol (10.2 miligramos, 0.026 milimoles, 17.73 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 7.62 (s, 1 H) 7.82 - 8.00 (m, 3 H) 8.41 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H) 9.58 (s, 1 H); ES LC-MS *m/z* =272.23 $(M+H)^+$,

Ejemplo 13

2-[2-etil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

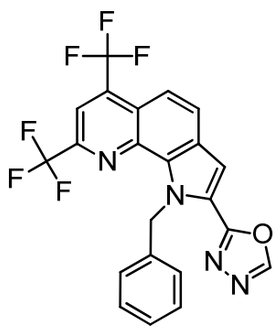


Se preparó a partir de la 2-cloro-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridina de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 2, paso E. LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 334.18. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9.43 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.79 - 7.96 (m, 2 H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

Ejemplo 14

2-[1-bencil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-

oxadiazol



Paso A

7-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una solución de 7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3.84 gramos, 16.40 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (175 mililitros) se trató por goteo con hidrosulfito de sodio (ditionita de sodio) (14.26 gramos, 82 milimoles) como una solución en agua (175 mililitros). La mezcla se mantuvo con agitación durante 4 horas, se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó tres veces con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para proporcionar el 7-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.27 gramos, 6.22 milimoles, 37.9 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo.

Paso B

6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-carboxilato de etilo

Una solución de 7-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3.40 gramos, 16.65 milimoles), y 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-pentano-2,4-diona (3.53 mililitros, 24.97 milimoles) en ácido acético (60 mililitros) se mantuvo en un tubo de presión sellado a 110°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se concentró, se

suspendió en dicloro-metano, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el 6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-carboxilato de etilo (3.7 gramos, 9.83 milimoles, 59.1 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 377.22.

Paso C

2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina

Se preparó de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 8 paso C. LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 373.01.

Paso D

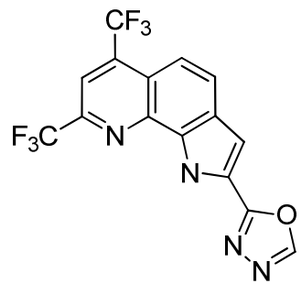
2-(1-bencil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol

A una solución de 2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina (50 miligramos, 0.13 milimoles), y carbonato de potasio (37 miligramos, 0.27 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (1 mililitro), se le agregó bromuro de bencilo (35 miligramos, 0.2 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con del 5 al 50 por ciento de hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (50 miligramos, 79 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 463.08. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9.47 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.91 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.04 - 7.26 (m, 3 H), 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.86 (s, 2

H).

Ejemplo 15

2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol



Paso A

6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-carboxilato de etilo

A una mezcla de 7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1 gramo, 4.27 milimoles) en metanol (10 mililitros), y acetato de etilo (10.00 mililitros), se le agregó Pd/C (100 miligramos, 0.094 milimoles), y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 7 horas a temperatura ambiente bajo gas de H_2 de 50 a 60 psi (3.5 a 4.2 kg/cm^2). La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad para dar el 7-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo (848 miligramos), como un sólido color café. Una mezcla del 7-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo crudo (848 miligramos, 4.15 milimoles), y 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-pentano-2,4-diona (0.888 gramos, 4.27 milimoles) en ácido acético (10.00 mililitros) se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para remover el ácido acético, y el residuo se diluyó con agua y dicloro-metano, y se basificó a un pH de 8 a 9 con hidróxido de amonio concentrado. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron consecutivamente con agua y NaCl saturado, y se concentraron a

sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 20 por ciento de hexano/EtOAc), para dar el 6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-carboxilato de etilo (945 miligramos, 2.51 milimoles, 58.8 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. ES LC-MS *m/z* = 376.99$(M+H)^+$,

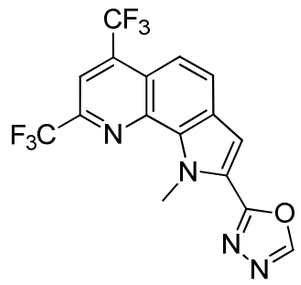
Paso B

2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol

Una mezcla de 6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-carboxilato de etilo (200 miligramos, 0.532 milimoles), e hidrazina (0.334 mililitros, 10.63 milimoles) en etanol (5 mililitros) se puso a reflujo bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar, 6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-carbohidrazida (190 miligramos), como un sólido amarillo claro, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso. Una mezcla de 6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-carbohidrazida cruda (190 miligramos, 0.525 milimoles), y TsOH (50 miligramos, 0.263 milimoles) en orto-formato de trietilo (6 mililitros, 36.0 milimoles) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y el residuo se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para dar el 2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol (45 miligramos, 0.115 milimoles, 21.61 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 7.62 (s, 1 H) 7.84 (dd, J = 8.98, 1.95 Hz, 1 H) 8.16 - 8.47 (m, 2 H) 9.47 (s, 1 H) 13.99 (s, 1 H); ES LC-MS *m/z* =473.22$(M+H)^+$.

Ejemplo 16

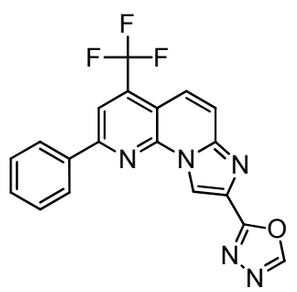
2-[1-metil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol



A una mezcla de 2-(6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol (20 miligramos, 0.054 milimoles), y K_2CO_3 (15 miligramos, 0.109 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregó sulfato de dimetilo (30 microlitros, 0.314 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla cruda se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para dar el 2-[1-metil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol (11.4 miligramos, 0.028 milimoles, 52.2 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ: ppm 5.03 (s, 3 H) 7.48 (s, 1 H) 7.89 (dd, J = 8.89, 1.66 Hz, 1 H) 7.95 - 8.15 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H); ES LC-MS *m/z* =387.21$(M+H)^+$.

<u>Ejemplo 17</u>

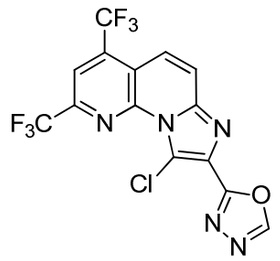
2-[2-fenil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Una solución de 2-cloro-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridina (50 miligramos, 0.15 milimoles), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (12 miligramos, 0.015 milimoles), ácido fenil-borónico (21 miligramos, 0.18 milimoles), y acetato de potasio (58 miligramos, 0.59 milimoles) en dioxano (1.5 mililitros) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a volumen medio, y la mezcla se filtró y los sólidos se secaron para proporcionar el compuesto del título (42 miligramos, 70 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 382.11. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9.57 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 8.49 - 8.77 (m, 3 H), 7.86 - 8.02 (m, 2 H), 7.49 - 7.80 (m, 3 H).

Ejemplo 18

2-[9-cloro-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

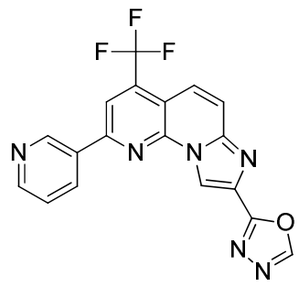


Una solución de 2-(2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (165 miligramos, 0.442 milimoles), y 1-cloro-pirrolidin-2,5-diona (236 miligramos, 1.768 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros) se agitó a 60°C durante 2 horas. Se agregó agua, y el precipitado se filtró, para dar el 2-[9-cloro-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-

il]-1,3,4-oxadiazol (145 miligramos, 0.338 milimoles, 76 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (dd, 1 H) 8.11 (d, J = 9.87 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H); ES LC-MS *m/z* = 408.24 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19

3-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-piridina

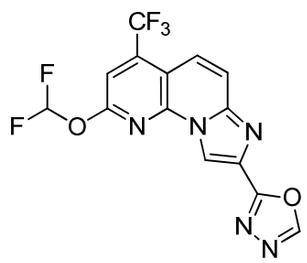


Una solución de 2-(2-cloro-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (50 miligramos, 0.147 milimoles), ácido piridin-3-il-borónico (36.2 miligramos, 0.294 milimoles), carbonato de sodio (46.8 miligramos, 0.442 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (13.48 miligramos, 0.015 milimoles), y triciclohexil-fosfina (10.32 miligramos, 0.037 milimoles) en 1,4-dioxano (4 mililitros)/agua (2 mililitros) se mantuvo con agitación a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el 2-(2-(piridin-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (4.1 miligramos, 10.72 micromoles, 7.29 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 383. ^{1}H RMN (400 MHz, Mezcla de CLOROFORMO-*d*/CD_3OD) δ ppm 7.59 (dd, J = 7.90, 4.78 Hz, 1 H) 7.86 (d, J =

9.76 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J = 9.76, 1.56 Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.57 - 8.65 (m, 2 H) 8.84 (dd, J = 4.78, 1.46 Hz, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 9.48 (d, J = 1.76 Hz, 1 H).

Ejemplo 20

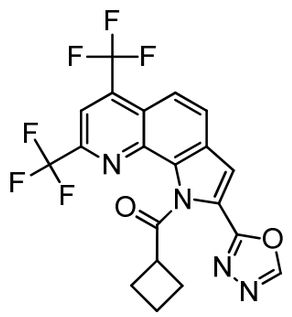
2-[2-(difluoro-metoxi)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Una mezcla de 8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-2-ol (50 miligramos, 0.156 milimoles), 2-cloro-2,2-difluoro-acetato de sodio (59.3 miligramos, 0.389 milimoles), y Cs_2CO_3 (71.0 miligramos, 0.218 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para dar 2-[2-(difluoro-metoxi)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol (22.2 miligramos, 0.057 milimoles, 36.5 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 7.89 - 7.93 (m, 3 H) 8.45 (t, 1 H) 9.46 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H); ES LC-MS *m/z* =372.23 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21

2-[1-ciclobutan-carbonil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol

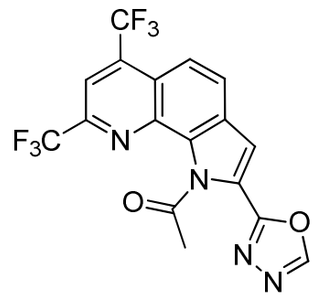


A una solución de 2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina (Ejemplo 14, paso C) (50 miligramos, 0.13 milimoles), y trietil-amina (0.04 mililitros, 0.27 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (1 mililitro), se le agregó cloruro de ciclobutan-carbonilo (21 miligramos, 0.18 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le agregó cloruro de ciclobutan-carbonilo adicional (21 miligramos, 0.18 milimoles), y la reacción se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, y se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con del 10 al 90 por ciento de acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1 por ciento para proporcionar el compuesto del título (18 miligramos, 27 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 455.10. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9.51 (s, 1 H), 8.31 - 8.48 (m, 2 H), 7.99 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 4.05 - 4.27 (m, 1 H), 2.52 -2.71 (m, 2 H), 2.14 (m, J = 12.3, 8.4, 8.4, 3.9 Hz, 2 H), 1.74 -2.01 (m, 2 H).

Ejemplo 22

1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-

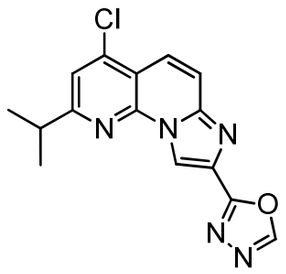
quinolin-1-il]-etan-1-ona



A una mezcla de 2-(6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol (50 miligramos, 0.134 milimoles), y trietil-amina (0.112 mililitros, 0.806 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), se le agregó cloruro de acetilo (0.048 mililitros, 0.672 milimoles) por goteo y la mezcla de reacción se calentó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los orgánicos se separaron, se concentró a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 5 por ciento de MeOH/DCM), para dar la 1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-1-il]-etan-1-ona (20.6 miligramos, 0.047 milimoles, 35.2 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 3.15 (s, 3 H) 7.50 (s, 1 H) 7.97 (dd, J = 8.98, 1.95 Hz, 1 H) 8.04 - 8.18 (m, 2 H) 8.53 (s, 1 H); ES LC-MS *m/z* = 415.21 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23

2-[4-cloro-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Paso A

7-amino-2-(1-metil-etil)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

Una solución de piridin-2,6-diamina (5 gramos, 45.8 milimoles), y etilo 4-metil-3-oxopentanoato (11.09 mililitros, 68.7 milimoles) en difenil-éter (50 mililitros) se mantuvo a 150°C durante la noche, y entonces se calentó a 250°C durante otras 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el producto se dejó cristalizar durante 5 horas. El sobrenadante se vertió y los sólidos se trituraron con dicloro-metano/MeOH, y los sólidos se recolectaron por medio de filtración al vacío, para proporcionar la 7-amino-2-isopropil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (3.3 gramos, 16.24 milimoles, 35.4 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 222.45.

Paso B

2-(1-metil-etil)-4-oxo-1,4-dihidro-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridin-8-carboxilato de etilo

A una solución de 7-amino-2-(1-metil-etil)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (2.8 gramos, 13.8 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (40 mililitros), se le agregó 3-bromo-2-oxo-propanoato de etilo (4.0 gramos, 20.7 milimoles), y la reacción se agitó a 60°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en acetato de etilo, se lavó con agua,

salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter y se filtró, los sólidos se secaron. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 10 por ciento de acetato de etilo/metanol. El eluyente se combinó con los sólidos filtrados para proporcionar el compuesto del título (800 miligramos, 19 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 299.82.

Paso C

2-(1-metil-etil)-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

A una solución de 2-(1-metil-etil)-4-oxo-1,4-dihidro-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridin-8-carboxilato de etilo (922 miligramos, 3.1 milimoles) en etanol (25 mililitros), se le agregó hidrazina (1.9 mililitros, 61.6 milimoles), y la reacción se calentó hasta 85°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío, y el residuo se secó. Al residuo se le agregó orto-formato de trietilo (20 mililitros), y monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (586 miligramos, 3.1 milimoles), y la reacción se calentó a 110°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, y se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter y los sólidos se filtraron y se secaron, para proporcionar el compuesto del título (175 miligramos, 19 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 296.24.

Paso D

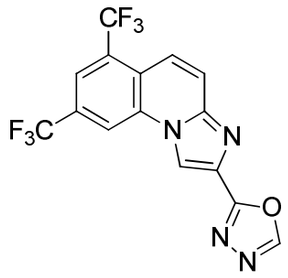
2-[4-cloro-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

Una mezcla de 2-(1-metil-etil)-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-imidazo-[1,2-a]-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (175 miligramos, 0.59 milimoles), y oxi-tricloruro de fósforo

(4 mililitros) se calentó a 100°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los volátiles se removieron al vacío. El residuo se agitó con agua durante 10 minutos y se neutralizó con carbonato de potasio. La solución se extrajo dos veces con dicloro-metano (DCM), y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con del 50 al 100 por ciento de hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (54 miligramos, 29 por ciento de rendimiento). LC-MS: ESI $(M + H)^+$ *m/z* = 314.25. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9.41 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 7.93 - 8.04 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.83 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.21 - 3.31 (m, 1 H), 1.27 - 1.46 (m, 6 H).

Ejemplo 24

2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol



Paso A

(E)-3-(2-amino-4,6-bis-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilato de metilo

Un tubo de presión se trató mediante la adición de 2-bromo-3,5-bis-(trifluoro-metil)-anilina (9.0 gramos, 29.2 milimoles), y ACN (44.8 mililitros),

seguida por la adición de $PdOAc_2$ (0.656 gramos, 2.92 milimoles), $P(o\text{-}tol)_3$ (1.779 gramos, 5.84 milimoles), y se purgó con nitrógeno. Entonces se agregaron trietil-amina (20.36 mililitros, 146 milimoles), y acrilato de metilo (7.90 mililitros, 88 milimoles). El tubo se inundó con nitrógeno, estrechamente sellado, y se calentó a 100°C durante 5 horas. La reacción se filtró a través de GF/F, lavando con dicloro-metano (DCM). El filtrado se trató con agua, se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró sobre Celite. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 10 al 30 por ciento de EtOAc/Hexanos), para dar (E)-3-(2-amino-4,6-bis-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilato de metilo (5.90 gramos, 18.84 milimoles, 64.5 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. ES LC-MS *m/z* =314.1 $(M+H)^+$.

Paso B

5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-2(1H)-ona

Una solución de (E)-3-(2-amino-4,6-bis-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilato de metilo (4.0 gramos, 12.77 milimoles) en tolueno (64.1 mililitros) se trató mediante la adición de piperidina (6.83 mililitros, 69.0 milimoles). La reacción entonces se calentó a reflujo y se agitó durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le agregó piperidina adicional (6.5 mililitros), y se continuó el calentamiento durante 4 horas. Una pequeña cantidad de la reacción se sacó y se transfirió a un matraz de fondo redondo. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo se absorbió en EtOAc y agua. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El

residuo se absorbió en dicloro-metano, los sólidos se filtraron para dar el producto puro (0.538 gramos), y el filtrado se cargó sobre Celite y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30 por ciento de EtOAc/Hexano), para dar producto adicional (1.326 gramos). Los lotes se combinaron, para dar la 5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-2(1H)-ona (1.86 gramos, 52 por ciento). ES LC-MS *m/z* =282.1 $(M+H)^+$.

Paso C

2-cloro-5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolina

Una solución de 5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-2(1H)-ona (1.0 gramo, 3.56 milimoles) se trató con $POCl_3$ (6.30 mililitros, 67.6 milimoles), y la reacción se calentó a 110°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró y el residuo se absorbió en EtOAc, y se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar la 2-cloro-5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolina (1.0256 gramos, 3.42 milimoles, 96 por ciento de rendimiento), como un sólido. ES LC-MS *m/z* =300.4 $(M+H)^+$.

Paso D

N-(4-metoxi-bencil)-5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-2-amina

Una solución de 2-cloro-5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolina (1.026 gramos, 3.42 milimoles), 4-metoxi-bencil-amina (0.492 mililitros, 3.77 milimoles), y DIEA (0.897 mililitros, 5.14 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (15.73 mililitros) se calentó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró y el residuo se absorbió en EtOAc, se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar la N-(4-metoxi-bencil)-5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-2-amina (1.34

gramos, 3.35 milimoles, 98 por ciento de rendimiento). ES LC-MS *m/z* =401.2 $(M+H)^+$.

Paso E

5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-2-amina

Una solución de N-(4-metoxi-bencil)-5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-2-amina (1.34 gramos, 3.35 milimoles) en ácido trifluoro-acético (16.74 mililitros) se calentó a 140°C en el reactor de microondas durante 20 minutos. Los solventes luego se removió bajo presión reducida, el residuo se absorbió en dicloro-metano, se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (3 veces), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para dar la 5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-2-amina (1.081 gramos, 3.86 milimoles, rendimiento cuantitativo), como un sólido. ES LC-MS *m/z* =281.1 $(M+H)^+$.

Paso F

6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-carboxilato de etilo

Una solución de 5,7-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-2-amina (1.512 gramos, 5.40 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (25.3 mililitros) se trató con bromo-piruvato de etilo (1.697 mililitros, 13.49 milimoles). La reacción se calentó a 80°C durante la noche. La reacción negra se concentró bajo presión reducida para remover la mayoría de la N,N-dimetil-formamida. El residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con LiCl al 5 por ciento (3 veces), salmuera, se secaron $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron sobre Celite. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 3 por ciento de MeOH/DCM), para dar el 6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-carboxilato de etilo (1.069 gramos, 2.84

milimoles, 52.6 por ciento de rendimiento). ES LC-MS *m/z* =377.1 $(M+H)^+$.

Paso G

6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-carbohidrazida

Una solución de 6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-carboxilato de etilo (0.510 gramos, 1.355 milimoles), e hidrazina (0.851 mililitros, 27.1 milimoles) en EtOH (5.93 mililitros) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida, para dar la 6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-carbohidrazida (.491 gramos, 1.355 milimoles, 100 por ciento de rendimiento). ES LC-MS *m/z* =363.14 $(M+H)^+$.

Paso H

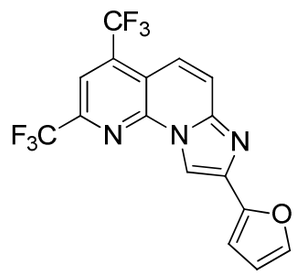
2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol

Una solución de 6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-carbohidrazida (.491 gramos, 1.355 milimoles), TsOH (0.103 gramos, 0.542 milimoles), y orto-formato de trietilo (9.03 mililitros, 54.2 milimoles) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se trató mediante TsOH adicional (0.103 gramos, 0.542 gramos), y se continuó el calentamiento durante 90 minutos adicionales. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y se sonicó. Los sólidos color café se filtraron (551 miligramos), y entonces se diluyeron con dicloro-metano (DCM) y se cargaron sobre Celite. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al 3 por ciento). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron. El residuo se absorbió en ACN y los sólidos se filtraron para dar el producto puro (0.0053 gramos). El filtrado se purificó mediante cromatografía en fase inversa, para dar producto adicional (0.0064 gramos). Los lotes se

combinaron, para dar el 2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol (0.011 gramos, 2.2 por ciento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.94 - 8.11 (m, 2 H), ES LC-MS *m/z* =373.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25

8-(furan-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridina



Paso A

5,7-bis-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2-amina

Una mezcla de piridin-2,6-diamina (10 gramos, 91 milimoles), 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-pentano-2,4-diona (19 gramos, 91 milimoles) en H_3PO_4 (100 mililitros) se agitó a 95°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en mezcla de hielo/agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con la adición de hidróxido de amonio. El sólido formado se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida. El producto crudo se recristalizó en EtOH para proporcionar la 5,7-bis-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2-amina (8 gramos, 28 milimoles, 30 por ciento de rendimiento), como un sólido verde: ES LC-MS *m/z* = 282 $(M+H)^+$.

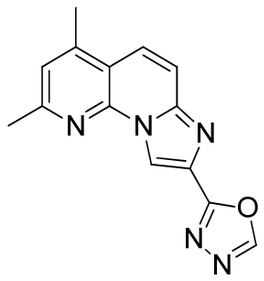
Paso B

8-(furan-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridina

Una mezcla de 5,7-bis-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2-amina (100 miligramos, 0.356 milimoles), y 2-bromo-1-(furan-2-il)-etanona (88 miligramos, 0.427 milimoles) se puso a reflujo en EtOH (5 mililitros) durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el EtOH se removió bajo presión reducida. El residuo se absorbió con EtOAc (15 mililitros), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (10 mililitros). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna (gel de sílice, del 0 al 10 por ciento de EtOAc en éter de petróleo) para obtener la 8-(furan-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridina (50 miligramos, 0.13 milimoles, 38 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.59 (d, 1H); ES LC-MS *m/z* =372.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 26

2-{2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il}-1,3,4-oxadiazol



Paso A

5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2-amina

Una mezcla de piridin-2,6-diamina (2 gramos, 18.3 milimoles), pentano-2,4-diona (1.83, 18.3 milimoles), y H_2SO_4 (0.25 mililitros) en ácido acético glacial (10 mililitros) se puso a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió a una mezcla de hielo/agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con la adición de hidróxido de amonio. El sólido color café formado se recolectó con filtración, se lavó con agua, se secó y se recristalizó en EtOH para proporcionar 5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2-amina (1 gramo, 5.7 milimoles, 32 por ciento), como un sólido color café: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.04 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.59 (s, br, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ES LC-MS *m/z* = 174.0 $(M+H)^+$.

Paso B

2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2-amina (900 miligramos, 5.2 milimoles), y 3-bromo-2-oxo-propanoato de etilo (1.15 gramos, 5.7 milimoles) se puso a reflujo en EtOH (10 mililitros) bajo nitrógeno durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice, del 20 por ciento al 50 por ciento de EtOAc/éter de petróleo), para proporcionar el 2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo (420 miligramos, 1.56 milimoles, 30 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo: ES LC-MS *m/z* =270.0 $(M+H)^+$.

Paso C

2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbohidrazida

A una solución de 2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato

de etilo (420 miligramos, 1.56 milimoles) en EtOH (5 mililitros), se le agregó hidrato de hidrazina (780 miligramos, 15.6 milimoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido amarillo formado se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con EtOH y se secó bajo presión reducida, para proporcionar la 2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbohidrazida (300 miligramos, 1.17 milimoles, 75 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. ES LC-MS *m/z* =256.1 $(M+H)^+$.

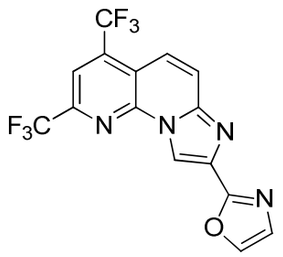
Paso D

2-{2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il}-1,3,4-oxadiazol

Una mezcla de 2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbohidrazida (200 miligramos, 0.78 milimoles), y orto-formato de trimetilo (166 miligramos, 1.57 milimoles) se puso a reflujo en EtOH (5 mililitros) durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en EtOH para proporcionar el 2-{2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il}-1,3,4-oxadiazol (60 miligramos, 0.22 milimoles, 29 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro: ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.10-9.08 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.68 (s, 6H). ES LC-MS *m/z* =266.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 27

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol



Paso A

2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5,7-bis-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2-amina (1.5 gramos, 5.34 milimoles), y 3-bromo-2-oxo-propanoato de etilo (1.25 gramos, 6.4 milimoles) se puso a reflujo en EtOH (15 mililitros) durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el sólido amarillo se recolectó por medio de filtración al vacío, y se lavó con EtOH para proporcionar el 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo (745 miligramos, 1.97 milimoles, 37 por ciento), como un sólido amarillo: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 4.52 (q, 2H), 1.48 (t, 3H); ES LC-MS *m/z* =378.1 $(M+H)^+$.

Paso B

Ácido 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxílico

A una solución de 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo (400 miligramos, 1.06 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), y agua (15 mililitros), se le agregó monohidrato de hidróxido de litio (223 miligramos, 5.31 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El tetrahidrofurano se removió bajo presión reducida. La capa acuosa se acidificó a un pH de 2 a 3 con la adición de HCl 1M, se

extrajo con EtOAc (20 mililitros, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mililitros), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El ácido 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxílico crudo (320 miligramos, 0.92 milimoles, 86 por ciento de rendimiento crudo) se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso C

N-(2,2-dimetoxi-etil)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxamida

A una solución de ácido 2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxílico (220 miligramos, 0.64 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros), se le agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (177 miligramos, 1.32 milimoles), TBTU (205 miligramos, 0.64 milimoles), y 2,2-dimetoxi-etanamina (67 miligramos, 0.64 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron, para dar un residuo. El producto crudo se purificó en cromatografía en columna (20 por ciento de EtOAc/éter de petróleo), para dar la N-(2,2-dimetoxi-etil)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxamida (220 miligramos, 80 por ciento), como un sólido blanco. ES LC-MS *m/z* =436.1 $(M+H)^+$.

Paso D

N-(2-oxo-etil)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxamida

A una solución de N-(2,2-dimetoxi-etil)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxamida (200 miligramos, 0.46 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (262.2 miligramos, 2.3 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 2 veces). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar la N-(2-oxo-etil)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxamida (120 miligramos, 0.31 milimoles, 67 por ciento de rendimiento), el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

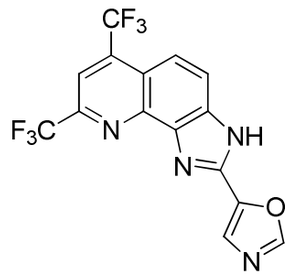
Paso E

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol

A una solución de la N-(2-oxo-etil)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxamida (120 miligramos, 0.3 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se le agregó percloro-etano (141 miligramos, 0.6 milimoles), PPh_3 (157.2 miligramos, 0.6 milimoles), y Et_3N (151.5 miligramos, 1.5 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió al vacío, y el residuo se purificó con cromatografía en columna (gel de sílice, del 20 por ciento al 50 por ciento de EtOAc/éter de petróleo), para proporcionar el 2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol (40 miligramos, 0.09 milimoles, 35 por ciento de rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.40 (d, 1H); ES LC-MS *m/z* =372.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28

5-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-3H-imidazo-[4,5-h]-quinolin-2-il]-1,3-oxazol



Paso A

6,8-bis-(trifluoro-metil)-[1,2,5]-tiadiazolo-[3,4-h]-quinolina

Una solución de 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-pentano-2,4-diona (6.55 mililitros, 46.3 milimoles), y benzo-[c][1,2,5]-tiadiazol-4-amina (5.0 gramos, 33.1 milimoles), y AcOH (101 mililitros) se calentó a 100°C en un tubo sellado durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se absorbió en dicloro-metano, y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. Los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (3 veces), salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo crudo se cargó sobre Celite y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 30 por ciento de EtOAc/Hexanos), para dar la 6,8-bis-(trifluoro-metil)-[1,2,5]-tiadiazolo-[3,4-h]-quinolina (7.51 gramos, 23.24 milimoles, 70.3 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. ES LC-MS *m/z* =323.9 $(M+H)^+$.

Paso B

Clorhidrato de 2,4-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-7,8-diamina

Una solución de 6,8-bis-(trifluoro-metil)-[1,2,5]-tiadiazolo-[3,4-h]-quinolina (7.51 gramos, 23.24 milimoles) en metanol (96 mililitros) se trató con

hexahidrato de cloruro de cobalto(II) (0.553 gramos, 2.324 milimoles), y luego $NaBH_4$ (1.319 gramos, 34.9 milimoles) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se apagó mediante la adición de agua. Los sólidos negros se filtraron, enjuagando con agua. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. Los sólidos negros se enjuagaron con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, combinado con el lote aislado anterior, y se concentró. El residuo oscuro se absorbió en dicloro-metano (DCM) y entonces se trató mediante la adición de HCl 4N en dioxanos (20.33 mililitros, 81 milimoles) para formar un sólido muy fino. Los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se absorbió en Et_2O y metanol, y se concentró. El sólido se trituró con Et_2O y se filtró. El sólido entonces se trituró con dicloro-metano (DCM), y se filtró, para dar el clorhidrato de 2,4-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-7,8-diamina (1.88 gramos, 6.37 milimoles, 27.4 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo pardo. ES LC-MS *m/z* =296.2 $(M+H)^+$.

Paso C

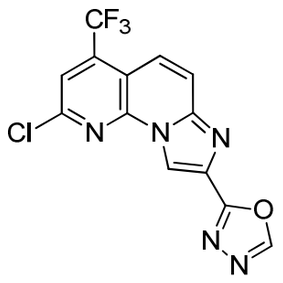
5-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-3H-imidazo-[4,5-h]-quinolin-2-il]-1,3-oxazol

Una solución de clorhidrato de 2,4-bis-(trifluoro-metil)-quinolin-7,8-diamina (0.150 gramos, 0.452 milimoles) en NMP (1.822 mililitros) se trató mediante la adición de DIEA (0.197 mililitros, 1.131 milimoles). La mezcla entonces se trató mediante la adición de oxazol-5-carbaldehído (0.044 gramos, 0.452 milimoles), y bisulfito de sodio (0.047 gramos, 0.452 milimoles), y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se trató con agua, y el sólido se

filtró. El sólido se disolvió parcialmente en dicloro-metano, los sólidos se filtraron, enjuagando con MeOH, y se pusieron aparte. El filtrado se concentró sobre Celite y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 3 por ciento de MeOH/DCM). Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se absorbieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO), y se purificaron mediante cromatografía en fase inversa (del 10 al 90 por ciento de ACN/H_2O + ácido fórmico). El aislamiento y la liofilización dio el 55-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-3H-imidazo-[4,5-h]-quinolin-2-il]-1,3-oxazol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1 H), 8.33 (s, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.02 - 8.09 (m, 1 H), ES LC-MS *m/z* = 373.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29

2-[2-cloro-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Paso A

7-amino-4-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2-ol

Una mezcla de piridin-2,6-diamina (500 miligramos, 4.58 milimoles), y 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoato de etilo (886 miligramos, 4.81 milimoles) se calentó hasta que la piridin-2,6-diamina se disolvió completamente. La mezcla se enfrió a 0°C, y se concentró, se le agregó por goteo H_2SO_4 (8 mililitros, 150

milimoles). La mezcla de reacción entonces se dejó reposar durante 12 horas a 60°C, se vertió en hielo triturado y se basificó con solución de NaOH (acuoso) al 20 por ciento. El precipitado se filtró y se lavó con agua, para dar el (866 miligramos, rendimiento del 82.9 por ciento) 7-amino-4-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2-ol proporcionado como un sólido amarillo. ES LC-MS *m/z* =230.02 $(M+H)^+$,

Paso B

2-hidroxi-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de metilo

Una mezcla de 7-amino-4-(trifluoro-metil)-1,8-naftiridin-2-ol (1 gramo, 4.36 milimoles), y 3-bromo-2-oxo-propanoato de metilo (1.185 gramos, 6.55 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) se calentó a 60°C durante 8 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y el filtrado se filtró y se lavó con agua, para dar 560 miligramos (rendimiento del 41.2 por ciento) de 2-hidroxi-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de metilo proporcionado como un sólido amarillo. ES LC-MS *m/z* =326.03 $(M+H)^+$,

Paso C

2-hidroxi-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbohidrazida

A una solución de 2-hidroxi-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de metilo (305 miligramos) disuelto en etanol (8 mililitros), se le agregaron 20 equivalentes de hidrazina (640 microlitros, 20.39 milimoles), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 4 horas bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a sequedad al vacío para dar la 2-hidroxi-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-

naftiridin-8-carbohidrazida (228 miligramos), como un sólido amarillo. ES LC-MS *m/z* =312.09 $(M+H)^+$,

Paso D

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-2-ol

Una mezcla de 100 miligramos de 2-hidroxi-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbohidrazida y TsOH (40 mili-gramos, 0.210 milimoles) (40 por ciento en peso) en orto-formato de trietilo (4 mililitros, 24.02 milimoles) se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para dar el 8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-2-ol (20 miligramos, 0.059 milimoles, 1.35 por ciento de rendimiento), como un sólido color café claro. ES LC-MS *m/z* =322.22 $(M+H)^+$,

Paso E

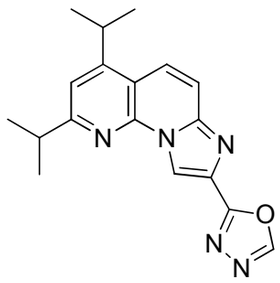
2-[2-cloro-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

A una solución de 8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-2-ol (100 miligramos, 0.311 milimoles) disueltos en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) a temperatura ambiente, se le agregó $POCl_3$ (0.058 mililitros, 0.623 milimoles) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua. El precipitado color café se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para dar el 2-[2-cloro-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol (8.3 miligramos, 0.023 milimoles, 7.46 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 7.91 (dd, J = 9.76, 1.76 Hz, 1 H) 7.98 - 8.02 (m, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.16 (s, 1 H) 9.44 (s, 1

H); ES LC-MS *m/z* =340.16 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30

2-[2,4-bis-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Paso A

7-amino-2-isopropil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

Se le agregaron piridin-2,6-diamina (15.0 gramos, 137 milimoles), y 4-metil-3-oxopentanoato de etilo (30.6 mililitros, 190 milimoles) a difenil-éter (150 mililitros). La mezcla se calentó a 150°C durante 4 horas. La mezcla entonces se calentó a 230°C y el exceso de 4-metil-3-oxopentanoato de etilo se destiló utilizando a condensador de trayectoria corta. Después de aproximadamente 30 minutos, el condensador de trayectoria corta se remplazó con un condensador a reflujo y la mezcla se continuó calentando a 230°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos empezaron a precipitarse. Se le agregó etil-éter y luego hexanos hasta que se observó un sólido de flujo libre. La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y los sólidos se recolectaron mediante filtración. Los sólidos se lavaron con éter frío, y se secó para dar el compuesto del título (14.3 gramos, 47 por ciento) como sólidos bronceados. ES LC-MS *m/z* =204 $(M+H)^+$.

Paso B

5-bromo-7-isopropil-1,8-naftiridin-2-amina

La 7-amino-2-isopropil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (6.00 gramos, 29.5 milimoles) formó una pasta en acetonitrilo (60 mililitros), y se agregó oxibromuro de fósforo (16.1 gramos, 56.1 milimoles). Se observó una exoterma. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas, entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en hielo y se hizo básica con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se secó al vacío, para dar el compuesto del título (5.2 gramos, 60 por ciento), como un sólido color óxido. ES LC-MS *m/z* = 266, 268 $(M+H)^+$.

Paso C

4-bromo-2-isopropil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo

La 5-bromo-7-isopropil-1,8-naftiridin-2-amina (5.3 gramos, 20 milimoles), y el bromo-piruvato de etilo (5.01 mililitros, 39.8 milimoles) en etanol (200 mililitros) se calentaron a 80°C durante 2 horas. Se le agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (13.9 mililitros, 80.0 milimoles), y la reacción se continuó calentando a 80°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente del 0 por ciento al 30 por ciento de acetato de etilo en dicloro-metano (DCM). Las fracciones se concentraron, para dar el compuesto del título (2.83 gramos, 39 por ciento), como un sólido amarillo pálido. ES LC-MS *m/z* = 362, 364 $(M+H)^+$.

Paso D

4-bromo-2-isopropil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de litio

El 4-bromo-2-isopropil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de etilo (2.8 gramos, 7.7 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), y metanol (20 mililitros) antes se le agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0.39 gramos, 9.3 milimoles) en agua (20 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró. El residuo se co-evaporó 2 veces con tolueno y se concentró para dar el compuesto del título (2.79 gramos, >99 por ciento), como un sólido bronceado. ES LC-MS *m/z* = 334, 336 $(M+H)^+$.

Paso E

4-bromo-2-isopropil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbohidrazida

El cloruro de tionilo (50 mililitros, 685 milimoles), se le agregó al 4-bromo-2-isopropil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carboxilato de litio (2.7 gramos, 7.5 milimoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se co-evaporó 2 veces con tolueno. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros), y se agregó a una solución en agitación de hidrazina (4.7 mililitros, 150 milimoles), y N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (3.91 mililitros, 22.39 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, el residuo se apagó con agua, y la mezcla se extrajo 2 veces con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar el compuesto del título (2.43 gramos, 82 por ciento puro, 77 por ciento). ES LC-

MS *m/z* = 348, 350 $(M+H)^+$.

Paso F

2-(4-bromo-2-isopropil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol

Se calentaron 4-bromo-2-isopropil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-carbohidrazida (2.43 gramos, 5.72 milimoles), monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (1.09 gramos, 5.72 milimoles), y orto-formato de trietilo (95 mililitros, 570 milimoles) a 80°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente del 0 por ciento al 100 por ciento de acetato de etilo en dicloro-metano (DCM). Las fracciones se concentraron, para dar el compuesto del título (1.4 gramos, 65 por ciento), como un sólido amarillo pálido. ES LC-MS *m/z* = 358, 360 $(M+H)^+$.

Paso G

2-(2-isopropil-4-(prop-1-en-2-il)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol

Se desgasificaron 2-(4-bromo-2-isopropil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (75 miligramos, 0.19 milimoles), fosfato de potasio (164 miligramos, 0.771 milimoles), trifluoro-(prop-1-en-2-il)-borato de potasio (57.0 miligramos, 0.385 milimoles), y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (15.7 miligramos, 0.019 milimoles) en 1,4-dioxano (2 mililitros), y agua (0.500 mililitros) con nitrógeno durante 5 minutos antes que se calentaran a 90°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se apagó con agua. La mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se

concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente del 0 por ciento al 100 por ciento de acetato de etilo en dicloro-metano (DCM). Las fracciones se concentraron, para dar el compuesto del título (40 miligramos, 61 por ciento), como un sólido grisáceo. ES LC-MS *m/z* = 320 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.40 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 5.61 (t, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 3.18 - 3.31 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.39 (d, 6 H).

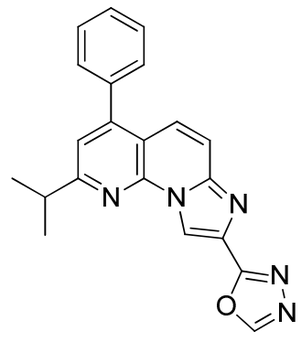
Paso H

2-[2,4-bis-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol

Se hidrogenaron 2-(2-isopropil-4-(prop-1-en-2-il)-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (32 miligramos, 0.100 mili-moles), paladio al 10 por ciento sobre carbón (Degussa) (10.66 miligramos, 10.02 micromoles), y ácido acético (0.011 mililitros, 0.200 milimoles) en etanol (1 mililitro), y tetrahidrofurano (1 mililitro) bajo presión de globo durante 5 horas. El catalizador se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente del 0 por ciento al 100 por ciento de acetato de etilo en dicloro-metano (DCM). Las fracciones se concentraron, para dar el compuesto del título (23 miligramos, 71 por ciento), como un sólido blanco. LC-MS *m/z* = 322 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.39 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.66 - 3.90 (m, 1 H), 3.21 - 3.31 (m, 1 H), 1.31 -1.43 (m, 12 H).

Ejemplo 31

2-[4-fenil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol



Se desgasificaron 2-(4-bromo-2-isopropil-imidazo-[1,2-a][1,8]-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol (51 miligramos, 0.13 milimoles), fosfato de potasio tribásico (111 miligramos, 0.524 milimoles), ácido fenil-borónico (31.9 miligramos, 0.262 milimoles), y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (10.7 miligramos, 0.013 milimoles) en 1,4-dioxano (2 mililitros), y agua (0.500 mililitros) con nitrógeno durante 5 minutos antes que se calentara a 90°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se apagó con agua. La mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente del 0 por ciento al 100 por ciento de acetato de etilo en dicloro-metano (DCM). Las fracciones se concentraron, para dar el compuesto del título (32 miligramos, 69 por ciento). LC-MS *m/z* = 356 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.41 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 7.67 (d, 2 H), 7.55 - 7.66 (m, 6 H), 3.35 (s, 1 H), 1.43 (d, 6 H).

Administración y Formulación

En las modalidades adicionales, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y

una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las entidades químicas se administran en una dosificación terapéuticamente efectiva, por ejemplo, una dosificación suficiente para proporcionar el tratamiento para la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención también se pueden suministrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales preparadas a partir de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Las bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no se limitan a, las sales apropiadas de metales alcalinos, las sales de metales alcalinotérreos y otros iones de metales fisiológicamente aceptables. Las sales derivadas a partir de bases inorgánicas incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc, y similares, y en sus valencias usuales. Las sales de ejemplo incluyen las sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Se prefieren en particular las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio.

Las sales derivadas a partir de las bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, incluyendo, en parte, trimetil-amina, dietil-amina, N,N'-dibencil-etilen-diamina, cloro-procaína, colina, dietanolamina, etilen-diamina, meglumina (N-metil-glucamina), y procaína; aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente; aminas cíclicas; cationes de amonio cuaternario; y resinas básicas de intercambio de iones, tales como

arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibencil-etilen-diamina, dietil-amina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilen-diamina, N-etil-morfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropil-amina, lisina, metil-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietil-amina, trimetil-amina, tripropil-amina, trometamina, y similares.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de los siguientes ácidos, incluyendo, sin limitación, ácido fórmico, acético, propiónico, benzoico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, maleico, málico, tartárico, cítrico, nítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, isocítrico, trifluoro-acético, pamoico, propiónico, antranílico, mesílico, oxalacético, oleico, esteárico, salicílico, p-hidroxi-benzoico, nicotínico, fenil-acético, mandélico, embónico (pamoico), metan-sulfónico, fosfórico, fosfónico, etan-sulfónico, bencen-sulfónico, pantoténico, toluen-sulfónico, 2-hidroxi-etan-sulfónico, sulfanílico, sulfúrico, salicílico, ciclohexil-amino-sulfónico, algénico, ß-hidroxi-butírico, galactárico y galacturónico. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las sales de ácido clorhídrico y de ácido trifluoro-acético.

Todas las sales anteriores pueden ser preparadas por los expertos en este campo por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la presente invención. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto progenitor que contenga una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos

convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en términos generales, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. La sal se puede precipitar a partir del una solución, y se puede recolectar mediante filtración, o se puede recuperar mediante la evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada. Las listas de las sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, página 1418, cuya divulgación se incorpora a la presente como referencia solamente con respecto a las listas de las sales adecuadas.

En general, las entidades químicas proporcionadas se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que sirvan para utilidades similares. La cantidad real de la entidad química, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que se vaya a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia de la entidad química utilizada, la vía y forma de administración, y otros factores. El fármaco se puede administrar más de una vez al día, tal como una o dos veces o tres veces al día.

Las cantidades terapéuticamente efectivas de las entidades químicas descritas en la presente pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.01

a 200 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor al día; tal como de aproximadamente 0.01 a 100 miligramos/kilogramo/día, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 a 50 miligramos/kilogramo/día. Por consiguiente, para su administración a una persona de 70 kilogramos, el intervalo de dosificación puede ser de aproximadamente 7 a 3,500 miligramos al día.

En adición, la cantidad de la entidad química en una composición puede variar dentro de todo el intervalo empleado por los expertos en la materia. Típicamente, la composición contendrá, sobre una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente el 0.01 al 99.99 por ciento en peso de cuando menos una entidad química descrita en la presente, basándose en la composición total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. En ciertas modalidades, la cuando menos una entidad química descrita en la presente está presente en un nivel de aproximadamente el 1 al 80 por ciento en peso.

En ciertas modalidades, las entidades químicas se administrarán como composiciones farmacéuticas mediante cualquiera de las siguientes vías: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio), sublingual, subcutánea, tópica, intrapulmonar, vaginal, rectal, o intraocular, o mediante administración parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). En otras modalidades, se puede utilizar la administración oral con un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado del trastorno o de la enfermedad. La elección de la vía de administración y/o de la formulación depende de diferentes factores, tales como el modo de administración del fármaco y la biodisponibilidad de la sustancia de

fármaco.

En una modalidad, los compuestos de la presente invención se pueden administrar tópicamente al área de la enfermedad en la piel o en las membranas mucosas de un sujeto. En otra modalidad, los compuestos de la presente invención se pueden administrar tópicamente al área de la enfermedad en la piel o en las membranas mucosas de un sujeto, de tal manera que la administración tópica permite que el compuesto penetre en las células de los queratinocitos de la capa de piel del sujeto.

En algunas modalidades, las composiciones están comprendidas en general de cuando menos una entidad química descrita en la presente en combinación con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan en la administración, y no afectan adversamente el beneficio terapéutico de cuando menos una entidad química descrita en la presente. Este excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semi-sólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que está en general disponible para un experto en la materia.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada y deshidratada, y similares. Los excipientes líquidos y semi-sólidos se pueden seleccionar a partir de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diferentes aceites, incluyendo aquéllos de origen de petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de semilla de soya, aceite mineral, aceite de ajonjolí, etc. Los vehículos líquidos, para

soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles.

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas incluyen las formas de dosificación sólidas, semi-sólidas, líquidas, y en aerosol, tales como, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles, o similares. Las entidades químicas también se pueden administrar en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), y similares, para la administración en impulsos prolongada y/o cronometrada, a una velocidad previamente determinada. En ciertas modalidades, las composiciones se proporcionan en las formas de dosificación unitaria adecuadas para una sola administración de una dosis precisa.

Las entidades químicas descritas en la presente se pueden administrar ya sea solas, o más típicamente en combinación con un vehículo o excipiente farmacéutico convencional, o similares (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes reguladores del pH, y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares). En términos generales, dependiendo del modo de

administración pretendido, la composición farmacéutica contendrá de aproximadamente el 0.005 por ciento al 95 por ciento; en ciertas modalidades, de aproximadamente el 0.5 por ciento al 50 por ciento en peso de una entidad química. Los métodos de preparación reales de estas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en este campo; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

En ciertas modalidades, las composiciones tomarán la forma de una píldora o tableta y, por consiguiente, la composición contendrá, junto con el ingrediente activo, un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, di-fosfato de calcio, o similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante, tal como almidón, goma de acacia, polivinil-pirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa, o similares. En otra forma de dosificación sólida, se encapsula un polvo, maruma, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, o triglicéridos) en una cápsula de gelatina.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, se pueden preparar mediante la disolución, dispersión, etc., de cuando menos una entidad química y los adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol, o similares), para formar una solución o suspensión. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones, o bien en formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de su inyección. El

porcentaje de entidades químicas contenidas en las composiciones parenterales depende mucho de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad de las entidades químicas y de las necesidades del sujeto. Sin embargo, se pueden emplear porcentajes del ingrediente activo del 0.01 por ciento al 10 por ciento en solución, y serán más altos si la composición es un sólido que se diluirá subsiguientemente hasta los porcentajes anteriores. En ciertas modalidades, la composición comprenderá de aproximadamente el 0.2 al 2 por ciento del agente activo en solución.

En una modalidad, los compuestos de la presente invención se pueden formular en formulaciones dermatológicas de suministro tópico. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para su administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles o aceites. Para los tratamientos de los tejidos externos, tales como la piel, las formulaciones se pueden aplicar como un ungüento o crema tópica. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear ya sea con una base para ungüento parafínica o bien miscible en agua. De una manera alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base para crema de aceite en agua o con una base de agua en aceite.

En adición a los compuestos de la presente invención, las composiciones de la presente pueden incluir adicionalmente un solvente orgánico, un adhesivo, un plastificante, y un polímero hinchable por agua. El solvente orgánico puede ser uno o más de sulfóxido de dimetilo (DMSO), N,N'-dimetil-acetamida (DMA), N'N'-dimetil-formamida (DMF), dioxano, tetraglicol, o similares.

Los adhesivos apropiados para usarse en la invención incluyen, pero no se limitan a, poli-alcohol vinílico, poli-óxidos de etileno, polietilenglicoles de un peso molecular de 3,350 y más alto, hidroxi-propil-celulosa, y povidona. Se prefiere el poli-alcohol vinílico. El adhesivo está típicamente presente en una cantidad de aproximadamente el 10 al 75 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente el 45 al 55 por ciento en peso, y de una manera muy preferible, de aproximadamente el 50 por ciento en peso de la composición.

Las composiciones de la presente también pueden incluir opcionalmente un plastificante. Los plastificantes adecuados son típicamente compuestos orgánicos solubles en agua de alto punto de ebullición que contienen hidroxilo, amida, o grupos amino. Estos plastificantes incluyen, pero no se limitan a, soya, lecitina de huevo o sintética, etilen-glicol, tetraetileno, hexametileno, nonaetilen-glicol, formamida, sales de etanolamina, agua, glicerina, o combinaciones de los mismos. Estos plastificantes son bien conocidos en la materia. Por consiguiente, de preferencia se incluye un plastificante en la formulación para proporcionar estos beneficios. El plastificante está típicamente presente en la composición en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.4 al 2.0 por ciento en peso, prefiriéndose de aproximadamente el 1 al 2 por ciento en peso, y prefiriéndose más de aproximadamente el 0.9 por ciento en peso.

La composición también puede incluir un polímero hinchable por agua, el cual actúa como un extensor, y sirve para espesar la composición. Estos polímeros hinchables por agua son bien conocidos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, hidroxi-propil-celulosa, hidroxi-propil-metil-celulosa, metil-celulosa, metil-etil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de

sodio, gomas, polímero de carboxi-vinilo, hidroxi-etil-celulosa, almidón de maíz, caseína, urea, dextrina, y sílice vaporizada. El relleno está típicamente presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 10 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente el 3 al 6 por ciento en peso, prefiriéndose más de aproximadamente el 4.67 por ciento en peso.

La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de las verrugas mediante la aplicación de las composiciones farmacéuticas tópicamente a la localización en la piel en donde estén presentes las verrugas. El método de la invención comprende aplicar tópicamente a una verruga de un individuo, una cantidad terapéuticamente efectiva de las composiciones de la invención. La composición se puede aplicar utilizando un aplicador, por ejemplo, un hisopo, esponja, algodón digital, o un palillo. Aunque algunas composiciones de esta invención pueden ser adhesivas por sí mismas, en otra modalidad de la invención, el método comprende además ocluir la verruga con un agente de oclusión para ayudar a la absorción de la composición en la verruga, para proteger a la composición del frotamiento, y también por su actividad queratolítica adicional. Muchos agentes de oclusión son conocidos por los expertos en este campo. Éstos incluyen, pero no se limitan a, parches, envoltura de plástico, y cinta adhesiva, por ejemplo, cinta para conductos.

Las composiciones de la invención puede incluir además una variedad de sustancias, incluyendo estabilizantes, reguladores, espesantes, lubricantes, agentes humectantes y disolventes adecuados, así como colorantes, humedecedores, conservadores, y fragancias. Estas sustancias menores se

agregan en pequeñas cantidades y son convencionalmente conocidas en el trabajo de formulación farmacéutica para mejorar la elegancia. Estas sustancias menores típicamente comprenden menos de aproximadamente el 1 por ciento de la composición global.

En todavía otras modalidades, los compuestos de la presente invención se pueden formular en formulaciones de suministro dermatológico, tales como un gel en barra, los cuales se pueden utilizar para dirigir el suministro del compuesto directamente sobre el sitio de acción. Por ejemplo, si los compuestos de la presente invención se pretenden para utilizarse como un tratamiento para las verrugas inducidas por el virus de papiloma, entonces los compuestos se pueden formular en un gel en barra que pueda aplicar los compuestos en una formulación directamente a la superficie de la verruga. En todavía otras modalidades, la formulación para aplicación en gel de barra se puede basar en el concepto de PSAs (adhesivos sensibles a la presión). Los adhesivos sensibles a la presión (PSAs), a diferencia de los adhesivos estructurales o los selladores, difieren en que la interfase del adhesivo-sustrato no resiste la separación cuando se desprende el adhesivo. En otras palabras, los adhesivos sensibles a la presión (PSAs) se pretenden para mostrar la falla del adhesivo, en especial cuando la piel es el sustrato, mientras que éste sería un defecto fatal mayor para el cemento y el pegamento. El desarrollo de un gel adhesivo sensible a la presión (Gel-PSA) para un adhesivo objetivo para tratar una verruga común de la piel, toma en consideración los siguientes dos atributos críticos del adhesivo: actividad superficial y propiedades visco-elásticas.

Como tales, estos atributos están asociados con los tres pasos del proceso de adhesión. El primer paso involucra el contacto entre el adhesivo y la superficie. Este paso dinámico se conoce como “enlace o adhesión”, y depende del comportamiento humectante y de la rápida extensibilidad de la composición adhesiva. El segundo paso de “adherir” se apoya en la capacidad del adhesivo para permanecer en contacto con la superficie. Esto es importante para el tratamiento de las verrugas en donde la sustancia activa debe ser adherente a las verrugas el tiempo suficiente para ejercer su acción pretendida. La fluidez y la resistencia al arrastre son las características físicas que contribuyen a mantener el enlace establecido y la adhesión. Durante esta fase más estática, la adhesión se acumulará si aumentan las interacciones del adhesivo a la superficie (por ejemplo, interpenetración). El tercer paso “desenlace” también es dinámico. Consiste en separar el adhesivo de la superficie por medio de un proceso de liberación por desprendimiento. La propiedad de desprendimiento de la adhesión de la composición adhesiva dirigirá la fuerza requerida para romper el enlace en un modo de falla de adhesivo.

La composición de la formulación para lograr todos estos tributos puede comprender polímeros hidrofílicos adecuados incorporados en una matriz de gel que contenga el fármaco activo en solución. Por otra parte, las macromoléculas orgánicas grandes, las cuales son de polímeros hidrofílicos ya sea naturales o sintéticos (por ejemplo, hidroxil-propil-metil-celulosa, etil-celulosa, etc.), existen como cadenas aleatoriamente enrolladas que se enredan unas con otras para formar la estructura del gel. La naturaleza del solvente determina si el gel es un hidrogel (basado en agua) o un organogel (solvente no acuoso). Por ejemplo,

los geles preparados con hidroxi-etil-celulosa que contiene agua son hidrogeles, mientras que los geles preparados con aceite mineral que contiene polietileno (Plastibase) son organogeles. Otra clase de geles, denominados como geles térmicamente sensibles, se preparan a partir de poloxámeros. En adición a los polímeros hidrofílicos, las siliconas son materiales versátiles que permiten diseñar diferentes formas de suministro transdérmico y tópico de fármacos. La sustantividad para la piel se puede ajustar a una duración desde horas hasta una semana. Más aún, la red de dimetil-siloxano hidrofóbica, altamente abierta, y móvil, permite la preparación de matrices semi-oclusivas, permeables a muchas moléculas, incluyendo los compuestos de la presente invención.

En otras modalidades de la presente invención, se proporciona la liberación sostenida de ciertos compuestos descritos en la presente a partir de matrices adhesivas de silicona sensibles a la presión. Esta capacidad también se puede expandir a otros tipos de matrices de silicona, incluyendo elastómeros sin relleno o reforzados. Como tal, la modulación de la liberación de ciertos compuestos de la presente invención podría mejorar la dirección del fármaco y la efectividad terapéutica. Las formulaciones de silicona podrían incluir una dispersión de elastómero sin relleno sueltamente reticulado (Dow Corning® 9040 Silicone Elastomer Blend (mezcla de elastómero de silicona)), un elastómero sin relleno completamente reticulado (Dow Corning® 7-9800 A&B Soft Skin Adhesive (adhesivo suave para la piel)), una dispersión formadora de película de hule (Dow Corning® 7-5300 Film-In-Place Coating (recubrimiento de película en su lugar)), y/o un sistema visco-elástico (Dow Corning® PSA 7-4502 y 7-4602 Pressure Sensitive Adhesive (adhesivo sensible a la presión)). En

ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención se podrían formular en las diferentes matrices de silicona y polímero, junto con los siguientes excipientes: tensoactivos, bicarbonatos de sodio cítricos, y/o carbómero 974.

Las composiciones farmacéuticas de las entidades químicas descritas en la presente también se pueden administrar al tracto respiratorio como un aerosol o como una solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solas o en combinación con un vehículo inerte, tal como lactosa. En ese caso, las partículas de la composición farmacéutica tienen diámetros de menos de 50 micras, y en ciertas modalidades, de menos de 10 micras.

Para el suministro por medio de inhalación, la entidad química se puede formular como una solución líquida, suspensiones, propelentes de aerosol, o como un polvo seco, y se puede cargar en un dosificador adecuado para la administración. Existen varios tipos de dispositivos de inhalación farmacéuticos - inhaladores nebulizadores, inhaladores de dosis medida (MDI), e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (los cuales se formulan en una forma líquida) se rocíen como una niebla que es llevada hacia dentro del tracto respiratorio del paciente. Los inhaladores de dosis medida (MDIs) típicamente son la formulación empacada con un gas comprimido. Después del accionamiento, el dispositivo descarga una cantidad medida del agente terapéutico mediante el gas comprimido, proporcionando, por consiguiente, un método confiable para administrar una cantidad establecida del

agente. El inhalador de polvo seco (DPI) dosifica los agentes terapéuticos en la forma de un polvo de flujo libre que se puede dispersar en la corriente de aire de inspiración del paciente durante la respiración mediante el dispositivo. Con el objeto de lograr un polvo de flujo libre, el agente terapéutico se formula con un excipiente, tal como lactosa. Se almacena una cantidad medida del agente terapéutico en una forma de cápsula, y se dosifica con cada accionamiento. De la misma manera, se pueden utilizar gases comprimidos para dispersar una entidad química descrita en la presente, en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, publicado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª Edición, 1990).

Recientemente, se han desarrollado composiciones farmacéuticas para fármacos que muestran una pobre biodisponibilidad, basándose en el principio de que se puede aumentar la biodisponibilidad mediante el aumento del área superficial, es decir, mediante la disminución del tamaño de las partículas. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,107,288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaños de 10 a 1,000 nanómetros, en donde el material activo se soporta sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,145,684 describe la producción de una formulación farmacéutica en donde la sustancia de fármaco se pulveriza hasta nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nanómetros) en la presencia de un modificador superficial, y entonces se dispersa en un medio

líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad notoriamente alta.

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de elaborar y utilizar la invención anteriormente descrita. Se entiende que estos ejemplos de ninguna manera sirven para limitar el verdadero alcance de la invención, sino que más bien se presentan para propósitos ilustrativos.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

EJEMPLO 32

ENSAYO DE REPLICÓN ANTI-HEPATITIS C

Se han publicado un número de ensayos para evaluar la eficacia (actividad) potencial de un compuesto contra el virus de hepatitis C (HCV). Un método general que evalúa el fuerte aumento del virus de hepatitis C (HCV) en cultivo se dio a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,738,985 a Miles y colaboradores. Se han reportado ensayos *in vitro* en Ferrari y colaboradores, *Jnl. of Vir.,* 73: 1649-1654, (1999); Ishii y colaboradores, *Hepatology,* 29: 1227-1235, (1999); Lohmann y colaboradores, *J. Biol. Chem.,* 274: 10807-10815, (1999); y Yamashita y colaboradores, *J. Biol. Chem.,* 273: 15479-15486, (1998).

En la presente solicitud, se empleó el siguiente método para ensayar la actividad del virus de hepatitis C (HCV).

Los compuestos se ensayaron para determinar su actividad contra el virus de hepatitis C utilizando los sistemas modelo de replicón subgenómico de los genotipos 1a y 1b. Se utilizaron líneas celulares estables portadoras de los

replicones de los genotipos 1a y 1b para el rastreo de los compuestos. Ambos replicones son bicistónicos y contienen el gen de luciferasa de luciérnaga. La línea celular ET fue establemente transfectada con transcripciones de ARN que alojan una I_{389}luc-ubi-neo/NS3-3'/ET; el replicón con la proteína de fusión de luciferasa de luciérnaga-ubiquitina-fosfotransferasa de neomicina y la poliproteína NS3-5B impulsada por EMCV-IRES que contiene las mutaciones adaptables del cultivo celular (E1202G; T1280I; K1846T) (Krieger y colaboradores, 2001 y no publicado). El replicón del genotipo 1a es una línea celular estable concedida en licencia por Apath LLC, modificada para contener el gen de luciferasa de luciérnaga. Las células ET se cultivaron en DMEM, complementado con suero fetal de becerro al 10 por ciento, Glutamina 2 mM, Penicilina (100 Unidades Internacionales/mililitro) / Estreptomicina (100 microgramos/mililitro), aminoácidos no esenciales 1x, y de 250 a 500 microgramos/mililitro de G418 ("Geneticina"). Todos estuvieron disponibles a través de Life Technologies (Bethesda, MD). Las células se aplicaron a 0.5 x 10^4 células/pozo en las placas de 384 pozos que contenían los compuestos de prueba. La concentración final de los compuestos estuvo en el intervalo de entre 0.03 pM y 50 µM, y la concentración final de sulfóxido de dimetilo fue del 0.5 al 1 por ciento.

La actividad de luciferasa se midió 48 horas más tarde mediante la adición de un Steady glo (Promega, Madison, Wis.). Los datos del porcentaje de inhibición de la réplica se graficó en relación con el control sin compuesto alguno. Bajo las mismas condiciones, se determinó la citotoxicidad de los compuestos utilizando el Cell Titer Glo (Promega, Madison, Wis). Las IC_{50}s se

determinaron a partir de una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos utilizando dilución en serie de 3 a 4 veces para cada compuesto, que se extiende en un rango de concentración de > 1,000 veces. El BioAssay (bioensayo) determina el nivel de inhibición para cada compuesto mediante la normalización de los valores de la placa con el ruido corregido contra los controles negativo (bajo o fondo, células sin compuesto presente) y positivo (alto en sulfóxido de dimetilo (DMSO), sin células), para determinar el porcentaje de inhibición:

$$100 * \left(1-\frac{\text{(Valor con ruido corregido - Promedio compuesto de control positivo)}}{\text{Promedio control negativo de DMSO - Promedio compuesto de control positivo}}\right)$$

Estos valores normalizados se exportan a la IC_{50}, en donde se grafican contra las concentraciones molares de los compuestos utilizando la ecuación logística estándar de cuatro parámetros:

$$y = A + \frac{B-A}{1+\left[\frac{10^{x}}{10^{c}}\right]^{D}}$$

En donde:

A = y mínimo D = factor de pendiente

B = y máximo x = $\log_{10}$ concentración de compuesto [M]

C = $\log_{10}EC_{50}$

EJEMPLO 33

ISG56 Ensayo de Reportero de Luciferasa

Los compuestos de la presente invención se probaron contra una línea celular HEK (riñón embrionario humano) 293 que se transfectó establemente con un gen reportero de luciferasa de luciérnaga bajo el control del promotor de ISG56 (gen 56 estimulado por el interferón) ISRE (elemento de respuesta estimulada por el interferón). Aunque el ISRE está en la orientación opuesta del promotor de tipo silvestre, la literatura[1] cita que los elementos de respuesta son palindrómicos y funcionan apropiadamente en cualquier orientación.

En preparación para el ensayo, los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3 veces en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a partir de una concentración superior típica de 5 mM, y se emplacaron a 0.2 microlitros en una placa de poliestireno tratada con cultivo de tejido, de 384 pozos, con tapa (Greiner Bio-One North America, Inc., Monroe, NC) para generar las curvas de respuesta a la dosis de 11 puntos en el ensayo. Los pozos de control bajo (respuesta del 0 por ciento) contenían 0.2 microlitros de sulfóxido de dimetilo (DMSO) solo, y los pozos de control alto (respuesta del 100 por ciento) contenían 0.2 microlitros de un compuesto de prueba de control de molécula pequeña.

Los suministros congelados de las células HEK 293 transfectadas se lavaron y se recuperaron en DMEM / medio F-12 de Ham (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) complementado con el 10 por ciento por volumen/volumen de suero bovino fetal (FBS) australiano calificado (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), GlutaMAX^{MR} 1X (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), aminoácidos no esenciales MEM 1X (NEAA) (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), y 500 microgramos/mililitro de Geneticina® (Invitrogen

Corporation, Carlsbad, CA). Las células se diluyeron a 500,000 células/mililitro en el DMEM / medio F-12 de Ham complementado, y se agregaron 20 microlitros de la suspensión celular a cada pozo de la placa de compuestos de 384 pozos previamente preparada, dando como resultado 10,000 células/pozo. La placa con tapa se colocó en una incubadora humidificada a 37°C, con CO_2 al 5 por ciento durante 24 horas.

En seguida de la incubación, las placas se removieron y se colocaron sobre la mesa sin tapas para equilibrarse a temperatura ambiente durante 30 minutos. El Steady-Glo® (Promega Corporation, Madison, WI) se preparó de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se agregaron 10 microlitros a cada pozo de la placa. Después de una incubación de veinte minutos a temperatura ambiente, se leyó la luminiscencia en un ViewLux^{MR} (PerkinElmer Inc., Waltham, MA).

Los datos para las respuestas a la dosis se graficaron como el porcentaje de activación contra la concentración del compuesto en seguida de la normalización utilizando la fórmula: 100*((U-C1)/(C2-C1)), en donde U fue el valor desconocido, C1 fue el promedio de los pozos de control bajo (respuesta del 0 por ciento), y C2 fue el promedio de los pozos de control alto (respuesta del 100 por ciento). El ajuste de la curva se llevó a cabo con la ecuación: $y = A + ((B-A) / (1 + (10^{x}/10^{C})^{D}))$, en donde A fue la respuesta mínima, B fue la respuesta máxima, C fue el $\log(EC_{50})$, y D fue la pendiente de Hill. Los resultados para cada compuesto de prueba se registraron como los valores pEC_{50} (-C en la ecuación anterior), y como los valores de la respuesta máxima en una concentración dada.

[1]Reich, N., Evans, B., Levy, D., Fahey, D., Knight, E., Darnell, J.E. (1987) Interferon-induced transcription of a gene encoding a 15-kDa protein depends on an upstream enhancer element. Véase, *Proc. Natl. Acad. Sci*. 84, (6394-6398).

Como se muestra más adelante, se encontró que los compuestos probados inhiben la actividad del replicón con valores pEC_{50} de aproximadamente 9 o menos. De preferencia, los compuestos exhibirán valores pEC_{50} de aproximadamente 8 o menos, en algunas modalidades, de aproximadamente 7 ó menos, y en algunas modalidades, de aproximadamente 6 o menos. Además, se encontró que los compuestos de la presente divulgación, los cuales se probaron contra más de un replicón del genotipo del virus de hepatitis C (HCV), tienen propiedades inhibidoras similares.

Cuando se probaron en los modelos biológicos *in vitro*, se encontró que ciertos compuestos de la Tabla 1 tienen los valores pEC_{50} enlistados en la Tabla 3.

Tabla 3

Número de Compuesto (*De la Tabla 1*)	**HCV Genotipo 1A Replicón pEC_{50} (μM)**	**HCV Genotipo 1B Replicón pEC_{50} (μM)**	**ISG56 (Respuesta Max Promedio) %**
1	7.3	6.7	301.5
2	7.3	6.6	31

Número de Compuesto (*De la Tabla 1*)	**HCV Genotipo 1A Replicón pEC_{50} (μM)**	**HCV Genotipo 1B Replicón pEC_{50} (μM)**	**ISG56 (Respuesta Max Promedio) %**
3	7	6.5	407.5
4	6.9	6.4	178.5
5	7	6.4	151.25
6	6.7	6.3	7.75
7	5.9	6.2	-
8	6.2	6.2	2.5
9	6.8	6.1	262
10	6	6.1	10
11	6.6	6.1	292.75
12	6.4	6.1	13.5
13	6.4	6	346
14	5.1	6	10
15	6.4	6	63.5

Número de Compuesto (*De la Tabla 1*)	**HCV Genotipo 1A Replicón pEC_{50} (μM)**	**HCV Genotipo 1B Replicón pEC_{50} (μM)**	**ISG56 (Respuesta Max Promedio) %**
16	6.6	6	35.5
17	6.3	5.9	31.5
18	6.6	5.8	27
19	4.9	5.8	9
20	6	5.8	13.5
21	6.2	5.7	70
22	6.3	5.7	60.5
23	5.9	5.5	109.5
24	6.2	5.5	5.75
25	5.4	5.5	6.5
26	5.2	5.3	8
27	5.6	5.2	29

Número de Compuesto (*De la Tabla 1*)	**HCV Genotipo 1A** Replicón pEC_{50} (μM)	**HCV Genotipo 1B** Replicón pEC_{50} (μM)	**ISG56** (Respuesta Max Promedio) %
28	5	5.1	11.5
29	5.2	5.1	10
30	6.5	6	-
31	6.4	5.9	-

EJEMPLO 34

Activación de la senda de JAK/STAT Monitoreada en células HEKBlue IFN-α/ß (InvivoGen)

En esta línea celular reportera, se puede monitorear la activación de la senda de JAK/STAT mediada por IFN, por el nivel de la fosfatasa alcalina secretada (SEAP), como se muestra en la Figura 1, la expresión del cual está bajo el control del promotor ISG54 inducible por IFN tipo I. Las células se incubaron durante 24 horas en la presencia de varios tratamientos (Ejemplo 1, IFNα, e IFNλ3), y los sobrenadantes se midieron para determinar la cantidad de la fosfatasa alcalina secretada utilizando QUANTI-Blue^{MR} (InvivoGen) a una densidad óptica de 650 nanómetros. El tratamiento del Ejemplo 1 demostró la activación de la senda de JAK/STAT a una EC_{50} de aproximadamente 1 μM. La

activación de la senda mediante IFNα (PBL) e IFNλ3 (R&D Systems, Inc.) se muestra como los controles positivos.

EJEMPLO 35

El Ejemplo 1 induce la fosforilación del STAT1.

Las células que alojaban el replicón del virus de hepatitis C se trataron con 2 μM del Ejemplo 1 durante 1 hora, 6 horas, y 24 horas, como se muestra en la Figura 2. Se incluyeron IFNα (100 Unidades/ mililitro) y sulfóxido de dimetilo (DMSO) como controles. Los lisados celulares totales se analizaron sobre un gel de SDS-PAGE en gradiente del 4 al 20 por ciento, y seguido por inmunotransferencia utilizando el anticuerpo anti-fosfo-STAT1 (Cell Signaling). El nivel de actina se monitoreó como un control de carga. Las bandas se visualizaron por la actividad de fosfatasa alcalina conjugada con el anticuerpo secundario (Promega), utilizando el ProtoBlot II AP System^{MR} (Promega).

El tratamiento con IFNα o con el Ejemplo 1 indujo la fosforilación del STAT1 de una manera similar. Sin embargo, el STAT1 fosforilado se llevó al pico en 1 hora mediante su tratamiento con el IFNα, mientras que el estado del fósforo-STAT1 se sostuvo hasta 25 horas mediante el tratamiento con el Ejemplo 1.

EJEMPLO 36

Confirmación de la expresión de los genes estimulados por interferón (ISGs) en Células de Replicón de HCV.

Se monitoreó la sobre-regulación de los genes estimulados por interferón después del tratamiento con el Ejemplo 1, mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) cuantitativa en tiempo real,

utilizando cebadores específicos para cada gen, como se muestra en la Figura 3. Las células de replicón del virus de hepatitis C se trataron con el Ejemplo 1 (2 μM), con un compuesto análogo inactivo (2 μM), o con IFNα (100 Unidades/mililitro) en un curso de tiempo (1.5 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 20 horas, y 48 horas). El ARN total se aisló utilizando el kit RNeasy 96 (Qiagen), y se convirtió hasta el ADNc utilizando el kit de transcripción inversa del ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems). Para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, se utilizó el ADNc para las reacciones en cadena de la polimerasa (PCRs) utilizando la mezcla maestra de PCR TaqMan Fast Universal (Applied Biosystems), y los cebadores específicos (Applied Biosystems). Como los genes de mantenimiento, se utilizaron actina y GAPDH para la normalización. Los datos se calcularon mediante el método de △△ Ct, y se determinaron las veces de cambio comparándose con las muestras de control tratadas con sulfóxido de dimetilo (DMSO).

El tratamiento del Ejemplo 1 dio lugar a la inducción de diferentes ISGs conocidos (ISG15, Mx1, OAS1, OAS2, CXCL10, IFIH1, y STAT2) en una forma dependiente del tiempo similar al nivel observado mediante el tratamiento del IFNα. Se observó la máxima inducción a las 8 horas con el tratamiento del Ejemplo 1, la cual fue ligeramente más lenta que las 4 horas detectadas mediante el IFNα. Notoriamente, no hubo ninguna inducción del ARNm del IFNα y ß (IFNA1, IFNA2, y IFNB1), sugiriendo que el mecanismo del Ejemplo 1 es independiente de la producción del IFN tipo I.

EJEMPLO 37

Correlación de la actividad antiviral con la inducción de ISG.

La activación de la senda de JAK/STAT se confirmó en una respuesta a la dosis del Ejemplo 1. La concentración de EC_{50} en la actividad antiviral fue similar a la concentración (aproximadamente 0.2 μM), en donde se observó el establecimiento de la inducción de Mx1 (panel superior) o fosfo-STAT1 (panel inferior), como se muestra en la Figura 4.

El panel superior, como se muestra en la Figura 4, demuestra la correlación de la actividad antiviral en la replicación del virus de hepatitis C (HCV) y la inducción del ARNm de Mx1. Las células de replicó se trataron con el Ejemplo 1 en una respuesta a la dosis. Después de 48 horas, las células se cosecharon para la medición de la replicación del virus de hepatitis C mediante luminiscencia. La placa replicada paralela se cosechó para el aislamiento del ARN, y se procesó para una reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real con la sonda y los cebadores específicos de Mx1 (Applied Biosystems). El nivel de GAPDH se calculó al mismo tiempo, y se utilizó para la normalización (Applied Biosystems, control endógeno de GAPD).

El panel inferior, como se muestra en la Figura 4, indica la activación de fosfo-STAT1 en una respuesta a la dosis del Ejemplo 1. La línea celular de replicón del virus de hepatitis C se sembró en una placa de 6 pozos en la presencia del Ejemplo 1. Las células se cosecharon a las 0.5 horas, 24 horas, y 48 horas después del tratamiento. El estado de fósforo-STAT1 se observó mediante Western blot, como se describe anteriormente.

EJEMPLO 38

Identificación de los factores clave en la senda de JAK/STAT para la

actividad antiviral del Ejemplo 1 mediante el ARN interferente pequeño (siARN).

50 nM del siARN contra cada gen (Dharmacon, reserva SMART sobre el objetivo: L-020209-00-0005 (IFNAR1), L-015411-00-0005 (IFNAR2), L-007981-00-0005 (IL28RA), L-007926-00-0005 (IL10RB), L-011-57-00-0005 (IFNGR1), L-012713-00-0005 (IFNGR2), L-003145-00-0005 (JAK1), L-003146-00-0005 (JAK2), L-003182-00-0005 (Tyk2), L-003147-00-0 005 (JAK3), L-003543-00-0005 (STAT1), L-012064-00-0005 (STAT2)) se transfectaron en las células de replicón del HCV 1b utilizando lipofectamina ARNiMax^{MR} (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se incluyó un siARN de control de la reserva SMART irrelevante mezclado como un control (IRR). A los 3 días después de la transfección, las células se trataron con sulfóxido de dimetilo (DMSO), IFNα (5 Unidades/ mililitro), IFNγ (100 Unidades/mililitro), y Ejemplo 1 (2 μM) por triplicado durante 30 horas. Las células se cosecharon con Bright-Glo (Promega), y se midió la replicación del virus de hepatitis C mediante luminiscencia. Para cada gen, se normalizó el porcentaje de inhibición, como se muestra en la Figura 5, de la replicación del virus de hepatitis C (HCV) después del tratamiento, basándose en el valor de las células tratadas con sulfóxido de dimetilo (DMSO). Para medir la eficiencia de la eliminación genética, se cosechó el ARN total a partir de las células transfectadas con el siARN en el día 3 después de la transfección, y se analizó mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real.

Entre los ARNs clave en las sendas de IFN tipo I/II/III probadas, la eliminación genética de IFNAR2, JAK1, STAT1, o STAT2 afectó a la actividad

antiviral del Ejemplo 1. Notoriamente, la eliminación genética de JAK1 abolió completamente la actividad antiviral del Ejemplo 1, mientras que la eliminación genética de otras cinasas Janus (JAKs) no mostró efecto alguno con el Ejemplo 1, implicando que JAK1 está estrechamente relacionada con el mecanismo de la actividad antiviral del Ejemplo 1.

EJEMPLO 39

El Ejemplo 1 es un Activador de JAK1

Las células 2fGH y U4A se obtuvieron en la Cleveland Clinic. 2fGH es una línea celular de fibroblastos humanos, y la línea celular U4A es una 2fGH derivada que aloja un defecto en la expresión de JAK1 (Muller y colaboradores, *Nature* 366, 129-135 (1993)). La proteína fluorescente verde (GFP) o la JAK1 humana, se transdujo a células U4A mediante un sistema de expresión de mamífero de baculovirus. A las 24 horas después de la transducción, las células se trataron con sulfóxido de dimetilo (DMSO), con el Ejemplo 1 (10μM), con el IFNα (100 Unidades/mililitro), con el IFNß (100 Unidades/mililitro), o con el IFNγ (100 Unidades/mililitro). Las células U4A y las células 2fGH no transducidas se incluyeron como controles durante 6 o 18 horas. Las células se cosecharon en los puntos del tiempo indicados, y se utilizaron para detectar el fósforo-STAT1 mediante Western blot (Figura 10, panel A) o para el análisis del ARNm mediante cuantificación Taqman (Figura 10, panel B).

Los lisados celulares totales se analizaron sobre un gel de SDS-PAGE en gradiente del 4 al 20 por ciento, y seguido por inmunotransferencia utilizando el anticuerpo anti-fosfo-STAT1 (Cell Signaling). El nivel de actina se monitoreó como un control de carga. Las bandas se visualizaron mediante la actividad de

fosfatasa alcalina conjugada con el anticuerpo secundario (Promega), utilizando el sistema ProtoBlot II AP (Promega).

Aunque el p-STAT1 no estuvo presente en las células U4A (línea celular deficiente en JAK1) transducidas con GFP después del tratamiento del Ejemplo 1 ó del IFNα, se observó la activación del STAT1 en las células U4A transducidas con JAK1 después del tratamiento del Ejemplo 1 ó del IFNα, indicando que la sobre-expresión de la JAK1 humana dio como resultado la reconstitución de la senda de JAK/STAT en las células U4A, como se muestra en la Figura 10, Panel A. Para confirmar la inducción de los genes estimulados por interferón (ISGs), las células tratadas se procesaron para la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real. El ADNc se hizo utilizando el kit de transcripción inversa del ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems). La expresión genética se midió utilizando la mezcla maestra de PCR TaqMan Fast Universal (Applied Biosystems) y las sondas y cebadores de murino específicos del gen en el Sistema HT7900 FAST (Invitrogen). Como los genes de mantenimiento, se utilizaron actina y GAPDH para la normalización. Los datos se calcularon mediante el método de △△ Ct, y se determinaron las veces de cambio comparándose con las muestras de control no tratadas.

La expresión genética de OAS2 y CXCL9 después de diferentes tratamientos, se muestra en la Figura 10, Panel B). El Ejemplo 1 indujo un notorio aumento del ARNm para OAS2 similar al nivel que se ve con IFNα o IFNß en la línea celular progenitora (2fGH). La expresión de un gen de señal activada por gamma (GAS), CXCL9, solamente se observó con el tratamiento

con el IFNγ en las células 2fGH. Es interesante que en las células U4A transducidas con JAK1, el tratamiento con el Ejemplo 1 dio lugar a una notoria sobre-regulación de CXCL9 similar a aquélla del tratamiento con el IFNγ. La expresión de OAS2 en las células U4A transducidas con JAK1 fue relativamente comparable entre los tratamientos. Esta observación indicó que el tratamiento con el Ejemplo 1 fue capaz de imitar la senda de IFNγ tipo II en el contexto de las células U4A transducidas con JAK1, implicando a JAK1 como un factor pivotal de la actividad del Ejemplo 1 en lugar de los receptores de IFN.

EJEMPLO 40

Confirmación de la inducción de ISGs en los ratones in vivo.

Los ratones Balb/c sin tratamiento se adquirieron en Charles River Laboratories (Wilmington, MA), y se les administró el IFNα2 de murino (30 microgramos/kilogramo) intravenosamente, o se les administró oralmente el Ejemplo 1 (300 miligramos/kilogramo en 30/70 por ciento de solutol/polietilenglicol 400). Los ratones entonces se sacrificaron mediante inhalación de CO_2 a las 0.5, 2, 6, 8, y 24 horas para la recolección de muestras. Se probaron cuatro ratones por grupo de dosificación.

Para el aislamiento del ARN, la sangre se recolectó en un tubo RNAprotect^{MR} (Qiagen), y se procesó con el kit de sangre animal RNeasy Protect^{MR} (Qiagen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Para conservar el ARN, se almacenaron de aproximadamente 30 a 200 miligramos de pedazos de tejido en la solución RNAlater^{MR} (Invitrogen) hasta su uso. Para el aislamiento del ARN, los tejidos descongelados se homogeneizaron utilizando un sistema TissueLyser^{MR} (Qiagen), y se procesaron con el RNeasy 96

Universal Tissue Kit^{MR} (Qiagen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Para remover la contaminación del ADN, se incluyó la digestión con ADNsa en la placa durante la purificación del ARN.

Para la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real, el ADNc se hizo utilizando el High Capacity ADNc Reverse Transcription Kit^{MR} (Applied Biosystems). La expresión genética se midió utilizando la TaqMan Fast Universal PCR Master Mix^{MR} (Applied Biosystems), y las sondas y los cebadores de murino específicos del gen en el sistema HT7900 FAST System^{MR} (Invitrogen). Como los genes de mantenimiento, se utilizaron actina y GAPDH para la normalización. Los datos se calcularon mediante el método de △△ Ct, y se determinaron las veces de cambio comparándose con las muestras de control no tratadas.

Se demostró la expresión genética de diferentes ISGs y citoquinas sobre el Ejemplo 1 (panel A) o el IFNα de murino (panel B) en el transcurso del tiempo, como se muestra en la Figura 6. El Ejemplo 1 indujo un notorio aumento del ARNm para Mx1, OAS1A, OAS2, CXCL10, ISG15, e IL6 a las 6 a 8 horas, lo cual se correlaciona con el tiempo hasta la Cmax farmacocinéticamente. Es interesante que la sobre-regulación de los ISGs pareció sostenerse a las 24 horas, mientras que la inducción mediante el IFNα disminuyó evidentemente a las 24 horas.

EJEMPLO 41

Respuesta a la dosis de los ISGs (*inducción in vivo con el Ejemplo 11)*

Los ratones CD-1 machos sin tratamiento se obtuvieron en Charles Rivers Laboratories (Wilmington, MA), y se les administró el Ejemplo 11 en una

respuesta a la dosis (0, 200, 600, y 1,000 miligramos/kilogramo; tres ratones por grupo de dosificación) mediante suministro oral por intubación. La dosis de 200 miligramos/ kilogramo estaba en HPMC al 0.5 por ciento / Tween 80 al 0.1 por ciento, mientras que el resto de la dosis estaba en el 30 por ciento de solutol / 70 por ciento de PEG400. A las 24 horas, la sangre y los tejidos se recolectaron y se procesaron como se describe anteriormente. Se monitorearon las expresiones genéticas de diferentes ISGs y citoquinas mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real (véase anteriormente para los detalles).

La inducción de ISG pareció estar correlacionada con la dosis dada en todos los tejidos, como se muestra en la Figura 7.

EJEMPLO 42

Un amplio espectro de la actividad antiviral del Ejemplo 1.

Se tuvo acceso a un amplio espectro de la actividad antiviral del Ejemplo 1 mediante su prueba para determinar su potencia contra otros virus. (Véase la Figura 8). Seleccionando uno de estos virus, también se demostró la inhibición de la replicación del virus sincicial respiratorio (RSV), un virus de ARN de cadena negativa, mediante el Ejemplo 1, en un ensayo de placas. El RSV (forma larga) se inoculó sobre la capa de células HEp-2 a una multiplicidad de infección de <0.001. A las 4 horas después de la infección, el inóculo fue reemplazado con el MEM conteniendo agarosa al 0.3 por ciento y diferentes concentraciones del Ejemplo 1 ó del IFNα. Las células se incubaron durante hasta 5 a 6 días hasta que fueron visibles las placas. Las células entonces se fijaron con formaldehído al 3 por ciento, y se tiñeron con rojo neutro para la

visualización.

El tratamiento del Ejemplo 1 a 1 μM redujo el número de placas, como se muestra en la Figura 9, comparándose con el que se observa con el tratamiento solamente con sulfóxido de dimetilo (DMSO). Con 5 μM del Ejemplo 1, no se observó ninguna placa visible clara, sugiriendo que la replicación del RSV fue severamente impedida por el tratamiento del Ejemplo 1. De una manera similar, el tratamiento de IFNα a 1,000 Unidades/mililitro redujo de una manera significativa el número y el tamaño de las placas.

EJEMPLO 43

Inducción de la senda de JAK/STAT mediante ciertos compuestos descritos en la presente en células de queratinocitos de piel humana.

Este ejemplo muestra que ciertos compuestos descritos en la presente pueden inducir la senda de JAK/STAT e interferón en células de piel humana (queratinocitos) y, por consiguiente, pueden aumentar potencialmente las capacidades antivirales de estas células. Una inducción de las capacidades antivirales de los queratinocitos humanos podría conducir factiblemente a un método para el tratamiento y/o la prevención de las infecciones virales sobre o en la piel o las membranas mucosas humanas, tales como, por ejemplo, las infecciones de papiloma humano que provocan las verrugas comunes.

Primero, la epidermis humana reconstruida (“RHE”) consistente en células de queratinocitos humanos cultivados, se incubó por triplicado con un medio que contenía cualquiera de el medio solo, el medio + sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 0.1 por ciento, el medio que contenía 10 μM de varios

compuestos activadores de JAK/STAT supuestos descritos en la presente en las Tablas 1 y 2 (Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo 11, y el compuesto número 89 (como un control negativo)), o el medio que contenía 100 Unidades/mililitro de una proteína recombinante de interferón-alfa (IFN-alfa) de control positivo a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía CO_2 al 5 por ciento, durante 6 y 72 horas.

Al final del período de incubación, los tejidos RHE se cortaron en dos secciones. Una sección era de ¼ del tamaño total, y la segunda sección era de ¾ del tamaño total. Entonces se utilizó la sección más pequeña (¼) para el aislamiento del ARN, y se utilizó el análisis de expresión genética de los genes estimulados por el interferón [ISG], tales como MX1 y OAS2, y de IL-6 mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, y la parte más grande (¾) se utilizó para la extracción de la proteína y el análisis Western blot de la fosforilación del STAT1.

El análisis Western blot de la Figura 11 mostró que la fosforilación del STAT1 a las 6 y 72 horas en todos los cultivos RHE triplicados tratados con los activadores de JAK/STAT supuestos anteriormente mencionados (Ejemplo 1, Ejemplo 2, y Ejemplo 11), así como para el control positivo, INF-alfa (Figura 11). Los controles negativos (el compuesto número 89, el medio solo, y el medio + sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 0.1 por ciento) no mostraron fosforilación de Stat1 en ningún punto del tiempo probado.

El análisis de expresión genética a las 6 y 72 horas después del tratamiento con los activadores de JAK/Stat (Ejemplo 1, Ejemplo 2, y Ejemplo 11), muestran una sobre-regulación significativa (> 10 veces) de la expresión de

ISG, incluyendo MX1, OAS2, y IL-6, similar al IFN-alfa (Figura 12) en el RHE. Se utilizó un análogo estrechamente relacionado, el compuesto número 89, el cual fue negativo en el ensayo del activador de JAK/STAT, como un control negativo en este experimento. Tomados juntos, estos datos demuestran que los queratinocitos humanos pueden ser estimulados por los activadores de JAK/Stat, y tienen el potencial para inducir una respuesta antiviral en las células de piel humanas.

EJEMPLO 44

Los activadores de JAK/STAT inducen la expresión del gen estimulado por interferón (ISG) en los queratinocitos humanos 1106 KERTr (transformados por E6/E7)

Este ejemplo muestra que ciertos activadores de JAK/Stat (compuestos) de la presente invención pueden inducir la expresión del gen estimulado por interferón (ISG) en los queratinocitos humanos 1106 KERTr (transformados por E6/E7). Los queratinocitos que expresan E6 y E7 a partir del HPV tipo 18, se trataron por triplicado con el medio que contenía cualquiera de: el medio solo, el medio + sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 0.1 por ciento, el medio que contenía 10 µM de cada uno de los activadores de JAK/Stat (Los activadores de JAK/Stat (Ejemplos 1, 2, 11, y 89 [inactivos]), o el medio que contenía 100 Unidades/mililitro de la proteína recombinante de IFN-alfa a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía CO_2 al 5 por ciento, durante 68 y 72 horas. Al final de la incubación, las células se cosecharon para el aislamiento del ARN. El análisis de expresión genética a las 8 y 72 horas después del tratamiento con los activadores de JAK/Stat (Ejemplos 1, 2, y 11), mostró una

sobre-regulación significativa (> 100 veces) en las Figuras 13 a 15 de la expresión del ISG, incluyendo MX1, OAS2, y IL-6, similar al IFN-alfa (Figura 12) en el RHE. Se utilizó un análogo estrechamente relacionado, el Ejemplo 89, el cual fue negativo en el ensayo del activador de JAK/STAT como un control negativo en este experimento. Estos resultados sugieren que los activadores de JAK/Stat pueden superar la inhibición del ISG mediante E6 y E7, y tienen un efecto terapéutico potencial contra la infección por el virus de papiloma humano (HPV), y de esta manera, por ejemplo, para el tratamiento de las verrugas.

Ejemplo 45

Formulación de Tabletas

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente, y se comprimen en tabletas con una sola marca.

Ingrediente	**Cantidad por tableta, mg**
Compuesto	400
Almidón de maíz	50
Croscarmelosa de sodio	25
Lactosa	120
Estearato de magnesio	5

Ejemplo 46

Formulación de Cápsulas

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente, y se cargan en una

cápsula de gelatina de cubierta dura.

Ingrediente	Cantidad por cápsula, mg
Compuesto	200
Lactosa, secada por aspersión	148
Estearato de magnesio	2

Ejemplo 47

Formulación de Suspensión

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión para su administración oral.

Ingrediente	Cantidad
Compuesto	1.0 g
Ácido fumárico	0.5 g
Cloruro de sodio	2.0 g
Metil-parabeno	0.15 g
Propil-parabeno	0.05 g
Azúcar granulado	25.0 g
Sorbitol (solución al 70%)	13.00 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
Saborizante	0.035 mL

Colorantes	0.5 mg
Agua destilada	c.s. (cantidad suficiente) hasta l00 mL

Ejemplo 48

Formulación Inyectable

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable.

Ingrediente	**Cantidad**
Compuesto	0.2 mg-20 mg
Solución reguladora de acetato de sodio, 0.4 M	2.0 mL
HCl (1N) o NaOH (1N)	c.s. hasta el pH adecuado
Agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 mL

Ejemplo 49

Formulación de Supositorio

Se prepara un supositorio de un peso total de 2.5 gramos, mediante la mezcla del compuesto con Witepsol® H-15 (triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nueva York), y tiene la siguiente composición:

Ingrediente	**Cantidad**

Compuesto	500 mg
Witepsol® H-15	el resto

Ejemplo 50

Formulación Tópica

Los siguientes ingredientes se mezclan en una formulación dermatológica para la administración tópica de un compuesto de la presente invención a una verruga de la piel.

Ingrediente	Cantidad por Aplicación (%)
Compuesto (Ejemplo 2)	0.05%
Propilenglicol	10.0%
Cera microcristalina	10.0%
Alcohol cetoestearílico	2.0%
Parafina líquida	32.5%
Miristato de isopropilo	7.5%
*Arlacel^{MR} 165	2.0%
Monoestearato de sorbitán	1.0%
Dimeticona 360	2.5%
Imidurea	0.2%
Fosfato de sodio dibásico	0.06%

Ácido cítrico, hidroso	0.05%
Agua purificada	hasta 100.0%

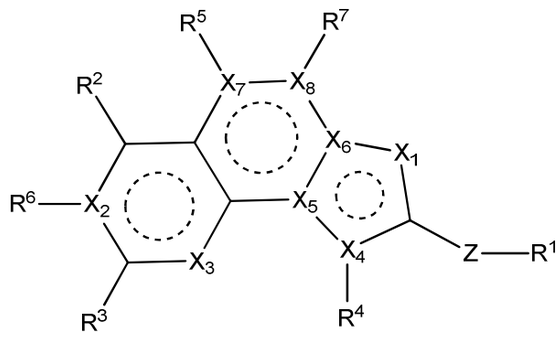
[* Estearato de glicerilo y estearato de PEG 100].

Aunque la invención se ha demostrado y descrito anteriormente, con referencia a algunas modalidades, los expertos en este campo apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son solamente ilustrativos de la invención. Se debe entender que se pueden hacer diferentes modificaciones sin apartarse del espíritu de la invención.

Por ejemplo, para los propósitos de interpretación de las reivindicaciones, no se pretende que las reivindicaciones estipuladas posteriormente en la presente se interpreten de ninguna manera más estrecha que el lenguaje literal de las mismas y, por consiguiente, no se pretende que las modalidades de ejemplo de la memoria descriptiva se lean en las reivindicaciones. De conformidad con lo anterior, se debe entender que la presente invención se ha descrito a manera de ilustración y no como limitaciones sobre el alcance de las reivindicaciones. De conformidad con lo anterior, la invención está limitada solamente por las siguientes reivindicaciones. Todas las publicaciones, patentes expedidas, solicitudes de patente, libros, y artículos de revistas, citados en esta solicitud, se incorporan cada uno a la presente como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_4, X_7, y X_8 se seleccionan independientemente a partir de N, NH, S, O, C, CH, o CH_2;

X_2, X_3, X_5, y X_6 se seleccionan independientemente a partir de N, C, o CH;

Z se selecciona a partir de un enlace, -C(O), o alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -R^{12}, -R^{14}, -$R^9(R^{15})_m$, -$OR^9(R^{15})_m$, y halógeno;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -R^{12}, -R^{14}, $C(O)R^{12}$, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -$C(O)R^{14}$, -$R^9(R^{15})_m$, -$OR^9(R^{15})_m$, -OR^{13}, -$R^{12}S(O)_2$, -$S(O)_2R^{12}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos

de carbono), en donde el grupo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -R^{12}, -R^{14}, C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -C(O)R^{14}, -$R^9(R^{15})_m$, -$OR^9(R^{15})_m$, -OR^{13}, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$R^9(R^{15})_m$, -$OR^9(R^{15})_m$, -R^9R^{10}, -C(O)R^9, -C(O)R^{13}, halógeno, y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, -$R^9(R^{15})_m$, -$OR^9(R^{15})_m$, -R^{14}, halógeno, y nitrilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -R^{12}, -R^{14}, C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -C(O)R^{14}, -$R^9(R^{15})_m$, -$OR^9(R^{15})_m$, -OR^{13}, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$R^9(R^{15})_m$, -$OR^9(R^{15})_m$,

halógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, nitrilo, y –R^{14};

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^9 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^{10} es arilo (de 4 a 14 átomos de carbono);

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), dimetilo, sulfonamida, –OR^8, -C(O)R^{12}, oxo, nitrilo, -R^{12}, halógeno, -$R^9(R^{15})_m$, y -$OR^9(R^{15})_m$;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} es cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) cada uno puede tener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de N, S, u O, y en donde el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) también pueden

estar opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} es halógeno; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_4, X_7, y X_8 se seleccionan independientemente a partir de N, NH, C, S, O, CH, o CH_2;

X_2, X_3, X_5, y X_6 se seleccionan independientemente a partir de N, C, o CH;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -R^{12}, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -C(O)R^{12}, -C(O)R^{14}, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, -OR^{13}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11}

independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^9$, $-(CO)R^{13}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, cada uno independientemente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo,

morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 X_7, y X_8 se seleccionan independientemente a partir de N, NH, o CH;

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxazolilo, oxanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, y furanilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro, bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, fenilo, y oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -C(O)R^{12}, oxanilo, oxolanilo, piridinilo,

fenilo, tiofenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, nitrilo, -C(O)R^9, -(CO)R^{13}, cloro, bromo, y flúor;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, nitrilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, cada uno independientemente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 X_7, y X_8 se seleccionan independientemente a partir de N o CH;

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxazolilo, oxanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo,

pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, y furanilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro, bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, fenilo, y oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -C(O)R^{12}, oxanilo, oxolanilo, piridinilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, nitrilo, -C(O)R^9, -C(O)R^{13}, cloro, bromo, y flúor;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, nitrilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno o metilo;

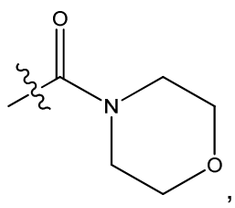
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, piridinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-

piranilo, metil-pirrolidinilo, metil-piperdidinilo,  , y metil-morfolinilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en morfolinilo, metil-piperidinilo, y tetrahidro-furanilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en tetrahidro-furanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1H-imidazolilo, propaniloxilo, y carbonil-morfolinilo.

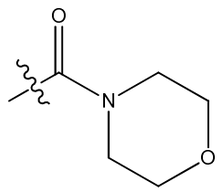
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es pirrolidinilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es pirrolidinilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxadiazolilo, furanilo, oxazolilo, metil-pirrolidilo, metil-pirrolidinol, metil-morfolinilo, oxazolidinona, pirrolidinona, imidazolidinona, imidazolidina-diona, y metil-oxazol.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 X_7, y X_8 se seleccionan a partir de N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, ciclopentilo, ciclopropilo, propan-2-ilo, metilo, etilo, 2-metil-propilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, piridin-3-ilo, etoxilo, fenilo, difluoro-metoxilo, cloruro, tetrahidrofuran-(2 ó 3)-ilo, tetrahidro-piran-(3 ó 4)-ilo, 1-metil-pirrolidin-(2 ó 3)-ilo, 1-metil-(3 ó 4)-piperdidinilo, carboxamida,  , N,N-dimetil-carboxamida, N-metil-carboxamida, metil-dimetil-amina, 4-metil-morfolinilo, 4-carbonil-morfolinilo, ciclopentil-metilo, y trifluoro-metilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, trifluoro-metilo, propan-2-ilo, morfolin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y tetrahidrofuran-3-ilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, trifluoro-metilo, cloruro, metilo, propan-2-ilo, 2-metil-propilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuran-(2 ó 3)-ilo, y piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-imidazol-(2 ó 5)-ilo, propan-2-iloxilo, etoxilo, ciano, carboxamida, y carbonil-morfolinilo;

R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, pirrolidin-1-ilo, ciano, carboxamida, y dimetil-metil-amina;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, pirrolidin-1-ilo, ciano, carboxamida, y dimetil-metil-amina;

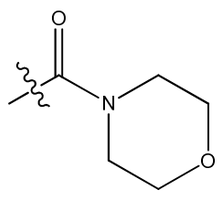
R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno,

1,3,4-oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, metil-dimetil-amina, 1-metil-pirrolidilo, 1-metil-pirrolidin-3-ol, 4-metil-morfolinilo, 3-(1,3-oxazolidin-2-ona), 1-pirrolidin-2-ona, 1-imidazolidin-2-ona, 1-imidazolidina-2,4-diona, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-(propan-2-il)-1,3-oxazol-5-ilo, 5-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-ilo), 5-(1,3-oxazol-4-amina), 5-(1,3-oxazol-4-carbonitrilo), 5-(1,3-oxazol-4-carboxamida); y

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y cloro.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 X_7, y X_8 se seleccionan a partir de N o CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, ciclopentilo, ciclopropilo, propan-2-ilo, metilo, etilo, 2-metil-propilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, piridin-3-ilo, etoxilo, fenilo, difluoro-metoxilo, cloruro, tetrahidrofuran-(2 ó 3)-ilo, tetrahidro-piran-(3 ó 4)-ilo, 1-metil-pirrolidin-(2 ó 3)-ilo, 1-metil-(3 ó 4)-piperdidinilo, carboxamida, 

, N,N-dimetil-carboxamida, N-metil-carboxamida, metil-dimetil-amina, 4-metil-morfolinilo, 4-carbonil-morfolinilo, ciclopentil-metilo, y trifluoro-metilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, trifluoro-metilo, propan-2-ilo, morfolin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y tetrahidrofuran-3-ilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, trifluoro-metilo, cloruro, metilo, propan-2-ilo, 2-metil-propilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuran-(2 ó 3)-ilo, y piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-imidazol-(2 ó 5)-ilo, propan-2-iloxilo, etoxilo, ciano, carboxamida, y carbonil-morfolinilo;

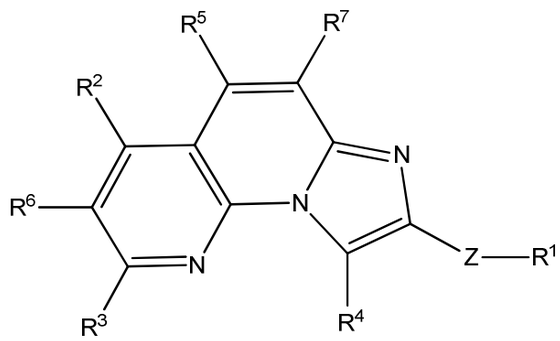
R^4 está opcionalmente ausente o se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, pirrolidin-1-ilo, ciano, carboxamida, y dimetil-metil-amina;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, pirrolidin-1-ilo, ciano, carboxamida, y dimetil-metil-amina;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, metil-dimetil-amina, 1-metil-pirrolidilo, 1-metil-pirrolidin-3-ol, 4-metil-morfolinilo, 3-(1,3-oxazolidin-2-ona), 1-pirrolidin-2-ona, 1-imidazolidin-2-ona, 1-imidazolidina-2,4-diona, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-(propan-2-il)-1,3-oxazol-5-ilo, 5-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-ilo), 5-(1,3-oxazol-4-amina), 5-(1,3-oxazol-4-carbonitrilo), 5-(1,3-oxazol-4-carboxamida); y

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y cloro.

13. Un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace, -C(O), o alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -R^{12}, -R^{14}, -$R^9(R^{15})_m$, -$OR^9(R^{15})_m$, y halógeno;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -R^{12}, -R^{14}, C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -C(O)R^{14}, -$R^9(R^{15})_m$, -$OR^9(R^{15})_m$, -OR^{13}, -$R^{12}S(O)_2$, -$S(O)_2R^{12}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -R^{12}, -R^{14}, C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -C(O)R^{14}, -$R^9(R^{15})_m$, -$OR^9(R^{15})_m$, -OR^{13}, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde

el grupo R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, halógeno, y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-R^{14}$, halógeno, y nitrilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^{12}$, $-R^{14}$, $C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, $-OR^{13}$, halógeno, nitrilo, sulfonamida, sulfona, sulfóxido, arilo (de 4 a 14 átomos de carbono), y cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^9(R^{15})_m$, $-OR^9(R^{15})_m$, halógeno, $-C(O)R^{12}$, $-R^9R^{12}$, nitrilo, y $-R^{14}$;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^9 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^{10} es arilo (de 4 a 14 átomos de carbono);

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), dimetilo, sulfonamida, $-OR^8$, $-C(O)R^{12}$, oxo, nitrilo, $-R^{12}$, halógeno, $-R^9(R^{15})_m$, y $-OR^9(R^{15})_m$;

R^{12} es $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan

independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} es cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono);

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) cada uno puede tener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de N, S, u O, y en donde el heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono) o el heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) también pueden estar opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} es halógeno; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, -C(O), y metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -R^{12}, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo,

trifluoro-metoxilo, oxazolilo, furanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxanilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-piridinilo, piridinilo, y pirrolidinilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, $-R^9R^{12}$, $-R^9R^{13}$, $-R^9R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{14}$, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, $-OR^{13}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)R^{13}$, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -R^9R^{12}, -R^9R^{13}, -R^9R^{14}, -C(O)R^{12}, -C(O)R^{14}, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, -OR^{13}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-metilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, piridinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es –NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con

el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, imidazolilo, tiofenilo, oxanilo, pirrolidinilo, furanilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, imidazolidinilo, y piridinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z se selecciona a partir de un enlace o metileno;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en oxazolilo, oxanilo, oxolanilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, y furanilo, en donde el grupo R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{11};

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno,

metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, cloro, bromo, flúor, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, fenilo, y oxolanilo, en donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, -C(O)R^{12}, oxanilo, oxolanilo, piridinilo, fenilo, tiofenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, nitrilo, -C(O)R^9, -C(O)R^{13}, cloro, bromo, y flúor;

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, nitrilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, y pirrolidinilo;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, nitrilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, en donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11} independientes;

R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^{12}, -R^9R^{12}, metilo, etilo, propilo, butilo, cloro, bromo, flúor, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, nitrilo, y pirrolidinilo;

R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo;

R^{10} es fenilo;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, nitrilo, -C(O)R^{12}, y amino;

R^{12} es $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y en donde R^x y R^y se pueden unir opcionalmente entre sí, junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo heterocíclico (de 1 a 11 átomos de carbono) o un anillo de heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo, independientemente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O, y en donde el anillo heterocíclico o el anillo de heteroarilo pueden estar también opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{11};

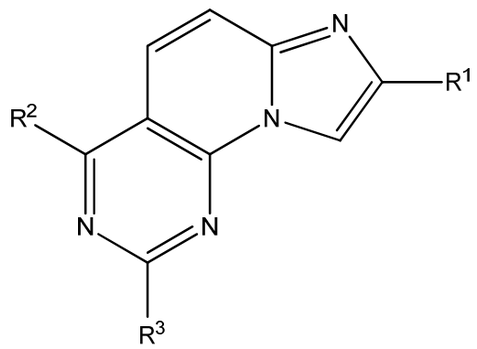
R^{13} se selecciona a partir del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, oxolanilo, morfolinilo, en donde R^{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11} independientes;

R^{15} se selecciona a partir del grupo que consiste en flúor, bromo, y cloro; y

m es independientemente 0 o un entero de 1 a 3.

16. Un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (X):



(X)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono);

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y oxadiazolilo.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y oxadiazolilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y

trifluoro-metilo; y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y trifluoro-metilo.

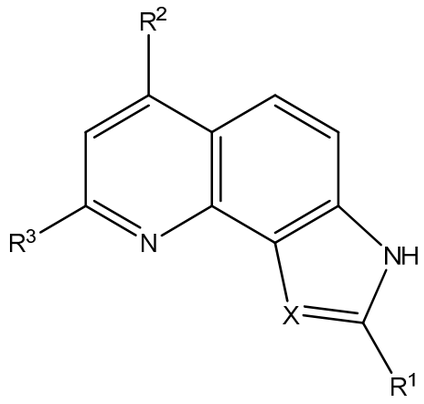
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo; y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo.

20. Un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (XI):



(XI)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono);

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, oxadiazolilo, y oxazolilo.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

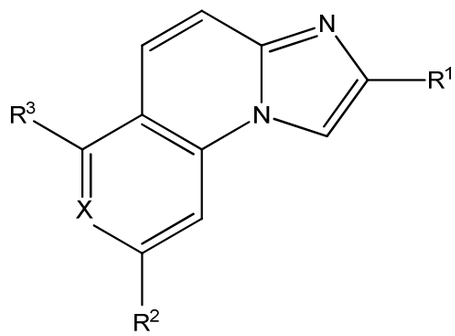
X se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, y 1,3-oxazol-5-ilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo; y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo.

23. Un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (XIII):



(XIII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono);

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y oxadiazolilo.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

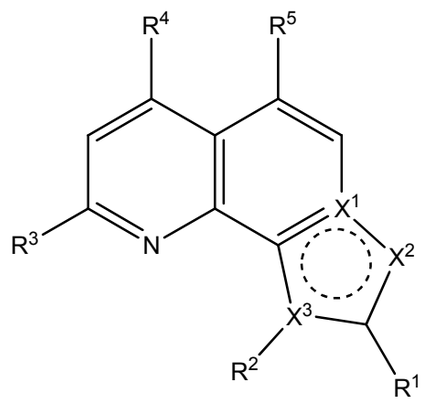
X se selecciona a partir del grupo que consiste en nitrógeno y carbono;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y trifluoro-metilo; y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y trifluoro-metilo.

26. Un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (XIV):



(XIV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y C;

X^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en S, C, y CH;

X_3 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono), y heterociclo (de 1 a 11 átomos de carbono);

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), acetilo, y cicloalquil-carbonilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); y

R^5 es hidrógeno.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es oxadiazolilo.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y C;

X^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en S, C, y CH;

X_3 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, 3,4-oxadiazol-2-ilo, tetrahidro-piran-(3 ó 4)-ilo, 1-metil-piperidin-(3 ó 4)-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, y 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-(4 ó 5)-ilo;

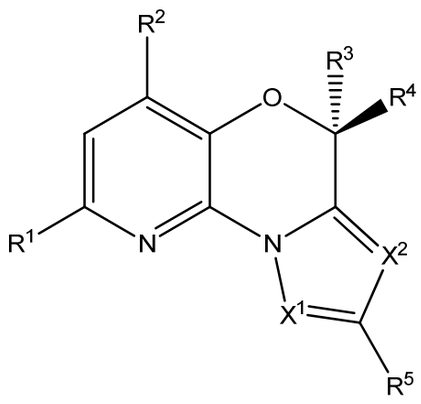
R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, metilo, acetilo, y ciclobutil-carbonilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo; y

R^5 es hidrógeno.

29. Un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (XV):



(XV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); y

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y heteroarilo (de 1 a 11 átomos de carbono).

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es oxadiazolilo.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo;

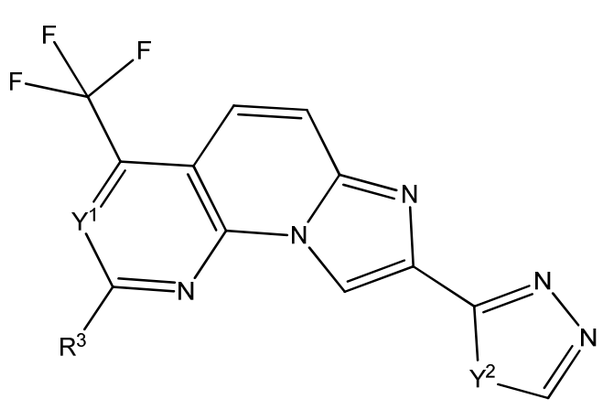
R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y trifluoro-metilo;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y metilo;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y metilo; y

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

32. Un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (XVI):



(XVI)

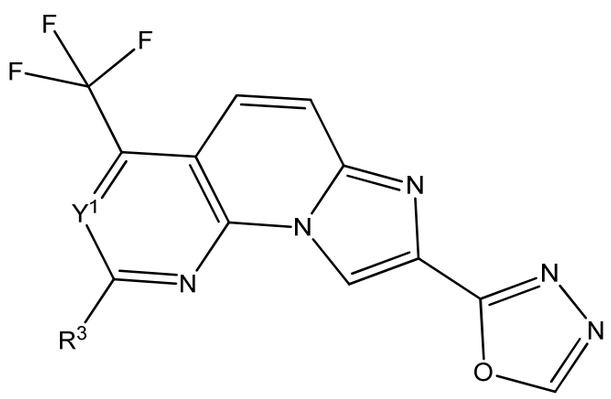
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

Y^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en O y S; y

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en trifluoro-metilo y ciclopentilo.

33. Un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (XVII):



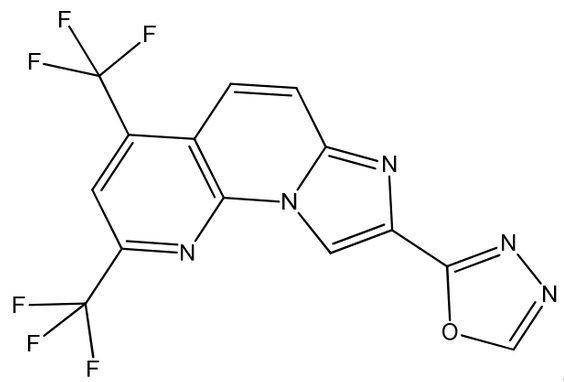
(XVII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en N y CH;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en trifluoro-metilo y ciclopentilo.

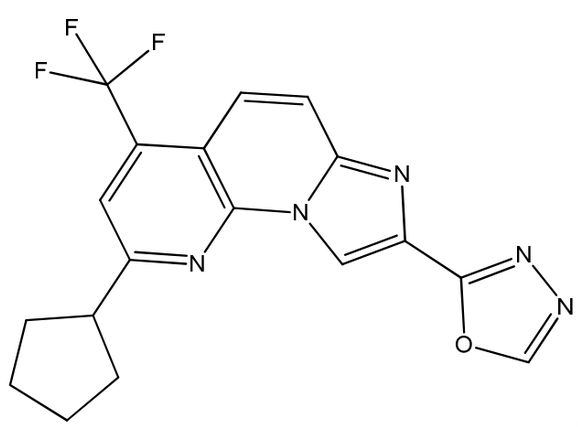
34. Un compuesto que tiene la estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

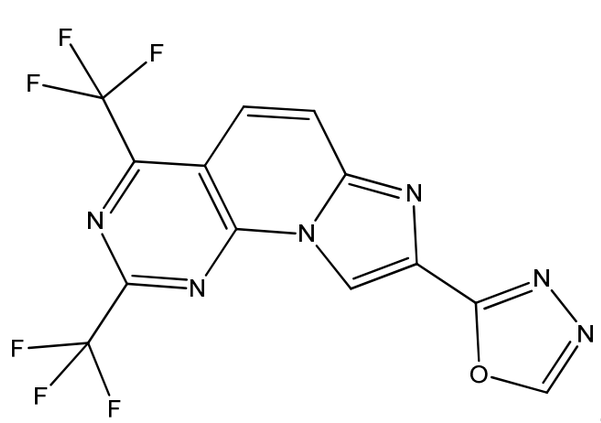
35. Un compuesto que tiene la estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. Un compuesto que tiene la estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-ciclopentil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol,

2-[2-ciclopropil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(tiofen-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-metil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-7H-pirrolo-[2,3-h]-quinolin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[9-metil-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-etoxi-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-2,5,11,13-tetra-aza-triciclo-[7.4.0.$0^{2,6}$]-trideca-1(9),3,5,7,10,12-hexaeno,

2-[2-(furan-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-etil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[1-bencil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[1-metil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-fenil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[9-cloro-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

3-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-piridina,

2-[2-(difluoro-metoxi)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[1-ciclobutan-carbonil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-1-il]-etan-1-ona,

2-[4-cloro-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

8-(furan-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridina,

2-{2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il}-1,3,4-oxadiazol,

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol,

5-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-3H-imidazo-[4,5-h]-quinolin-2-il]-1,3-oxazol,

2-[2-cloro-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2,4-bis-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[4-fenil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-[1,3]-oxazolo-[5,4-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)furo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-[1,3]-tiazolo-[5,4-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

{[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-metil}dimetil-amina,

1-{[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-metil}-pirrolidina,

1-{[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-metil}-

pirrolidin-3-ol,

4-{[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-metil}-morfolina,

1-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-pirrolidin-2-ona,

3-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazolidin-2-ona,

1-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-imidazolidin-2-ona,

1-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-imidazolidina-2,4-diona,

2-(oxan-4-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina,

2-(oxan-3-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina,

4-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1-metil-piperidina,

3-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1-metil-piperidina,

2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina,

2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolina,

4-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

5-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1-metil-

1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-2,5,813-tetra-aza-triciclo-[7.4.0.0^{2,6}]-trideca-1(13),3,5,7,9,11-hexaeno,

4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-2,5,7,13-tetra-aza-triciclo-[7.4.0.0²,^{6}]-trideca-1(13),3,5,7,9,11-hexaeno,

2-[5-(pirrolidin-1-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-carbonitrilo,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-carboxamida,

dimetil-({[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-il]-metil})-amina,

2-[6-(pirrolidin-1-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-carbonitrilo,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-carboxamida,

dimetil-({[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-il]-metil})-amina,

2-[5-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-

naftiridin-5-carbonitrilo,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-carboxamida,

dimetil-({[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-5-il]-metil})-amina,

2-[6-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-carbonitrilo,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-carboxamida,

dimetil-({[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-6-il]-metil})-amina,

2-[4-ciclopropil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[4-ciclobutil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[4-ciclopentil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[4-ciclohexil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[4-(oxolan-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[4-(oxolan-3-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-

1,3,4-oxadiazol,

2-[4-(1H-imidazol-5-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[4-(1H-imidazol-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

1-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-4-il]-piperidina,

2-[2-(propan-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(propan-2-il)-4-(propan-2-iloxi)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[4-etoxi-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-4-carbonitrilo,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-4-carboxamida,

4-{[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-4-il]-carbonil}-morfolina,

2-[4-(2-metil-propil)-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(oxolan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(oxolan-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-

1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(oxan-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(oxan-4-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

1-metil-3-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-piperidina,

1-metil-4-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-piperidina,

8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-carboxamida,

N,N-dimetil-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-carboxamida,

N-metil-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-carboxamida,

4-{[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-carbonil}-morfolina,

dimetil-({[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-metil})-amina,

4-{[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-

naftiridin-2-il]-metil}-morfolina,

2-[2-(2-metil-propil)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(ciclopentil-metil)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(propan-2-il)-3-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[3-(propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,6-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[3-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

4-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-3-il]-morfolina,

1-metil-4-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-3-il]-piperidina,

2-[3-(oxolan-3-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2,3-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[3,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-4-metil-1,3-oxazol,

(5R)-5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-8-oxa-2,3,13-triaza-triciclo-[7.4.0.0^{2,6}]-trideca-1(13),3,5,9,11-pentaeno,

5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-4-(propan-2-il)-1,3-oxazol,

5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol-4-amina,

(7S)-7-metil-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-8-oxa-2,5,13-triaza-triciclo-[7.4.0.0^{2,6}]-trideca-1(13),3,5,9,11-pentaeno,

5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol-4-carbonitrilo,

5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida,

7,7-dimetil-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-8-oxa-2,5,13-triaza-triciclo-[7.4.0.0^{2,6}]-trideca-1(13),3,5,9,11-pentaeno,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

38. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-ciclopentil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

5-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol,

2-[2-ciclopropil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-(tiofen-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-metil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-7H-pirrolo-[2,3-h]-quinolin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[9-metil-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-etoxi-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-10,12-bis-(trifluoro-metil)-2,5,11,13-tetra-aza-triciclo-[7.4.0.0^{2,6}]-trideca-1(9),3,5,7,10,12-hexaeno,

2-[2-(furan-3-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-etil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[1-bencil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[1-metil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2-fenil-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[9-cloro-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

3-[8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-2-il]-piridina,

2-[2-(difluoro-metoxi)-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[1-ciclobutan-carbonil-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-bis-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[3,2-h]-quinolin-1-il]-etan-1-ona,

2-[4-cloro-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]-quinolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol,

8-(furan-2-il)-2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridina,

2-{2,4-dimetil-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il}-1,3,4-oxadiazol,

2-[2,4-bis-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3-oxazol,

5-[6,8-bis-(trifluoro-metil)-3H-imidazo-[4,5-h]-quinolin-2-il]-1,3-oxazol,

2-[2-cloro-4-(trifluoro-metil)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[2,4-bis-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

2-[4-fenil-2-(propan-2-il)-imidazo-[1,2-a]1,8-naftiridin-8-il]-1,3,4-oxadiazol,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

39. Una composición farmacéutica, la cual comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

40. El uso de un compuesto o de una sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.

41. Un método para el tratamiento de una verruga común en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

42. Un método para el tratamiento de una verruga común en un sujeto, el cual comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 con la verruga común en el sujeto.

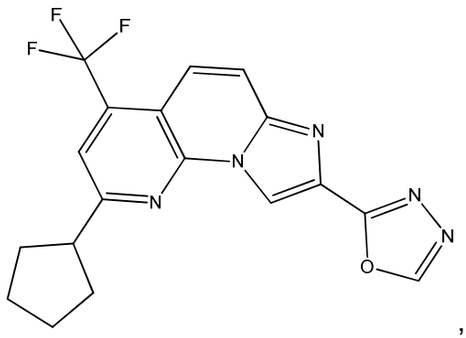
43. El método de acuerdo con las reivindicaciones 41 y 42, en donde el compuesto se administra en una formulación tópica.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 41 y 42, en donde la verruga común es causada por al virus de papiloma humano (HPV).

45. El método de acuerdo con las reivindicaciones 41 y 42, en donde el compuesto se formula en una formulación tópica para el tratamiento y/o la prevención una condición dermatológica resultante de una infección viral.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el compuesto se formula en una formulación tópica para prevenir y/o tratar una condición dermatológica que comprende verrugas.

47. Un método para el tratamiento de una verruga en la piel o en la membrana mucosa de un sujeto, el cual comprende poner en contacto un compuesto que tiene la estructura:

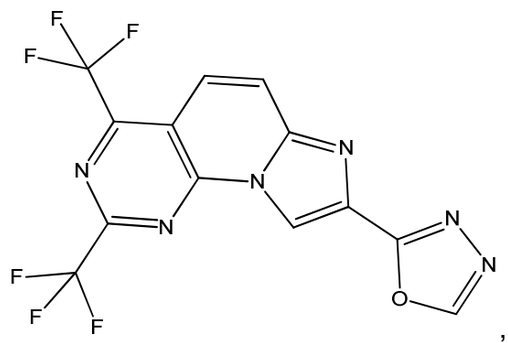


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la verruga en la piel o en la membrana mucosa del sujeto.

48. Un método para el tratamiento de una verruga en la piel o en la membrana mucosa de un sujeto, el cual comprende poner en contacto un compuesto que tiene la estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la verruga en la piel o en la membrana mucosa del sujeto.

49. Un método para el tratamiento de una infección viral en un sujeto que ha sido diagnosticado con dicha infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

50. El método de la reivindicación 49, en donde la infección viral mencionada comprende uno o más virus a partir de la familia del virus de Papiloma.

51. El método de la reivindicación 50, en donde la infección viral mencionada comprende el virus de papiloma humano (HPV).

52. Un método para mejorar la respuesta inmunitaria en un sujeto que ha sido diagnosticado con una infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

53. Un método para mejorar la respuesta inmunitaria a una infección viral en un sujeto que está inmunocomprometido, o que está en riesgo de desarrollar un sistema inmunológico inmunocomprometido, el cual comprende

administrar a este sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

54. Un método para sobre-regular la senda inmunológica de JAK/STAT en un sujeto que ha sido diagnosticado con una infección viral, o que está en riesgo de desarrollar esa infección viral, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

55. Un método para el tratamiento de las enfermedades de la piel asociadas con el virus de papiloma humano en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 55, en donde la enfermedad de la piel asociada con el virus de papiloma humano comprende una enfermedad que se selecciona a partir del grupo que consiste en verrugas comunes, verrugas plantares, verrugas inguinales, verrugas venéreas, y lesiones pre-cancerosas.

57. Un método para el tratamiento de infecciones por el virus de papiloma humano de alto riesgo en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 57, en donde la infección por el virus de papiloma humano de alto riesgo en el sujeto comprende un sitio seleccionado a partir del grupo que consiste en cérvix, vulva, vagina, pene, orofaringe, y ano.

59. Un método para tratar tópicamente las verrugas por el virus de papiloma humano (verrucae) de la piel o de las membranas mucosas de un

sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

60. Un método para el tratamiento de lesiones pre-cancerosas y cancerosas de la piel en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

61. El método de acuerdo con la reivindicación 60, en donde la lesión de la piel comprende queratosis actínicas.

62. Un método para el tratamiento de una infección viral de la piel que comprende *molloscum contagiosum* en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

63. Un método para el tratamiento y/o la prevención de una infección viral en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, un activador de la senda de JAK/STAT del sujeto.

64. El método de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el activador es un activador químico.

65. El método de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el activador se administra al sujeto tópicamente.

66. El método de acuerdo con la reivindicación 64, en donde el activador químico es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

67. El método de acuerdo con la reivindicación 63, en donde la infección viral es una infección viral de la piel o de las membranas mucosas del sujeto.

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/US12/60971

GLAXOSMITHKLINE LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Anna Lindsey Banka, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 25, 2012

Janos Botyanszki, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 25, 2012

Eric Gregory Burroughs, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 31, 2012

John George Catalano, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 29, 2012

Wendy Huang Chern, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Nov. 8, 2012

Hamilton D. Dickson, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 26, 2012

Margaret J. Gartland, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 26, 2012

Robert Hamatake, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 26, 2012

☑ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

CONTINUAATION Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

Hans Hofland, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 29, 2012

Jesse Daniel Keicher, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 29, 2012

Christopher Brooks Moore, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 30, 2012

John Bradford Shotwell, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 25, 2012

Matthew David Tallant, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 26, 2012

Jean-Philippe Therrien, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 29, 2012

Shihyun You, GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 26, 2012

Assignment recorded on November 12, 2012 at Reel/Frame 029279/0349

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 18-03-14

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/549,784	21-10-11	US
61/692,431	23-08-12	US

(51) Int Cl: ***A61K 31/437***

(71) Solicitante(s): **GLAXOSMITHKLINE LLC**

(72) Inventor(es): BANKA, Anna, Lindsey; BOTYANSZKI, Janos; BURROUGHS, Eric, Gregory; CATALANO, John, George; CHERN, Wendy, Huang; DICKSON, Hamilton, D.; GARTLAND, Margaret, J.; HAMATAKE, Robert; HOFLAND, Hans; KEICHER, Jesse, Daniel; MOORE, Christopher, Brooks; SHOTWELL, John, Bradford; TALLANT, Matthew, David; THERRIEN, Jean-Philippe y YOU, Shihyun.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-05-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *19-10-12*
No. de solicitud: ***PCT/US2012/060971***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***25-04-13***
No. publicación: ***WO 2013/059559 A3***

(54) Titulo: **"COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MEJORAR LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS"**

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se proporcionan ciertos compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus composiciones farmacéuticas, sus métodos de preparación, y su uso para el tratamiento de infecciones virales.

Sector: Industria farmacéutica, compuestos heterocíclicos y/o carbociclicos fusionados, composiciones farmacéuticas que los comprenden, los cuales mejoran la respuesta inmunitaria del huésped, útiles en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones virales.

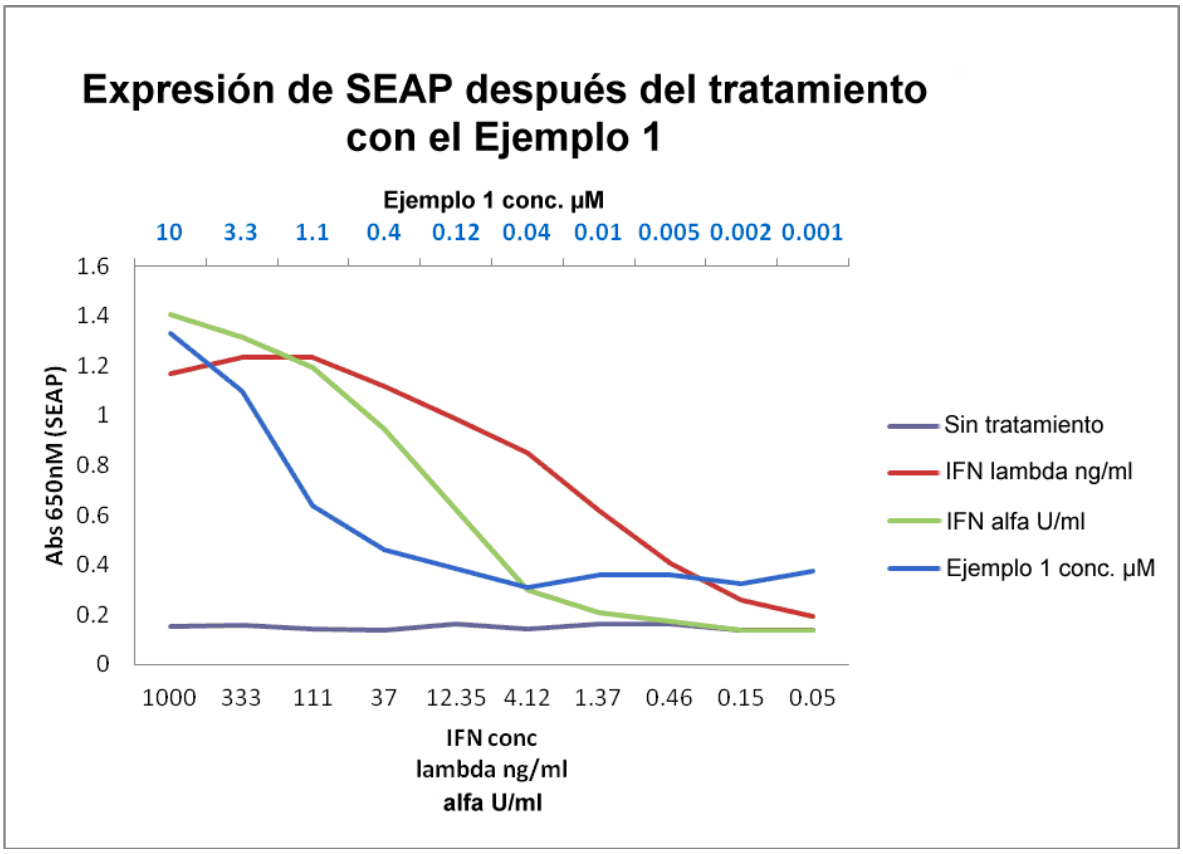

Expresión de SEAP después del tratamiento con el Ejemplo 1
Ejemplo 1 conc. µM
10 3.3 1.1 0.4 0.12 0.04 0.01 0.005 0.002 0.001
Abs 650nM (SEAP)
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1000 333 111 37 12.35 4.12 1.37 0.46 0.15 0.05
IFN conc
lambda ng/ml
alfa U/ml
Sin tratamiento
IFN lambda ng/ml
IFN alfa U/ml
Ejemplo 1 conc. µM

FIG. 1

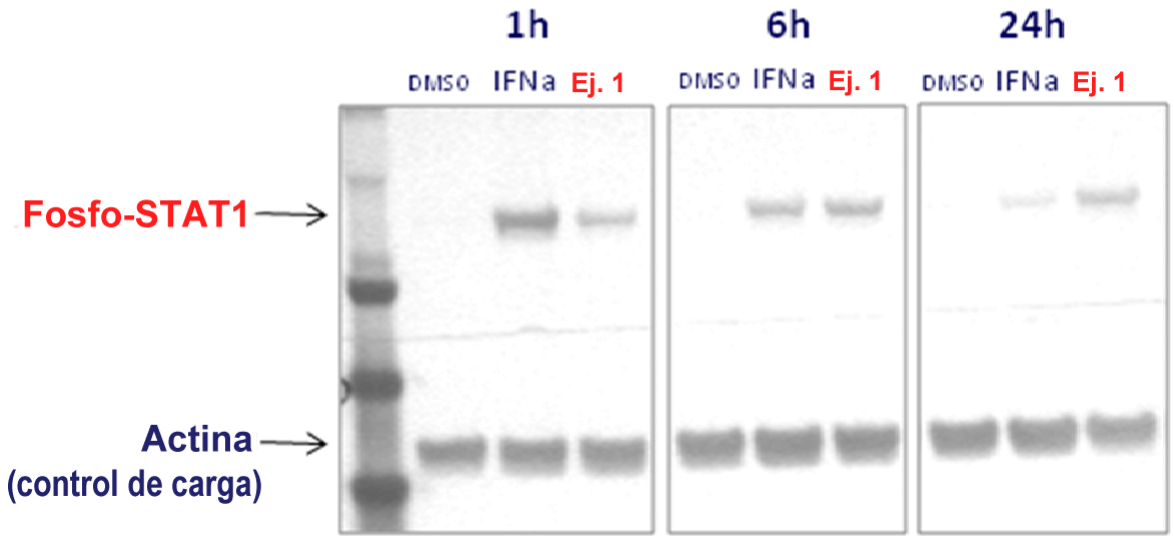

1h
6h
24h
DMSO IFNa Ej. 1
DMSO IFNa Ej. 1
DMSO IFNa Ej. 1
Fosfo-STAT1
Actina
(control de carga)

FIG. 2

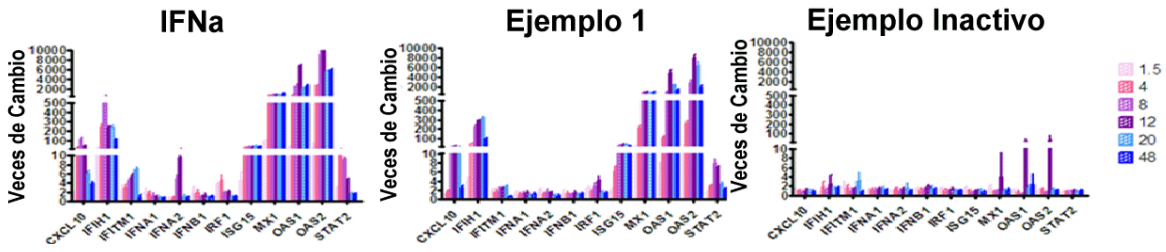

IFNa
Ejemplo 1
Ejemplo Inactivo
Veces de Cambio
CXCL10
IFIH1
IFITM1
IFNA1
IFNA2
IFNB1
IRF1
ISG15
MX1
OAS1
OAS2
STAT2
1.5
4
8
12
20
48

FIG. 3

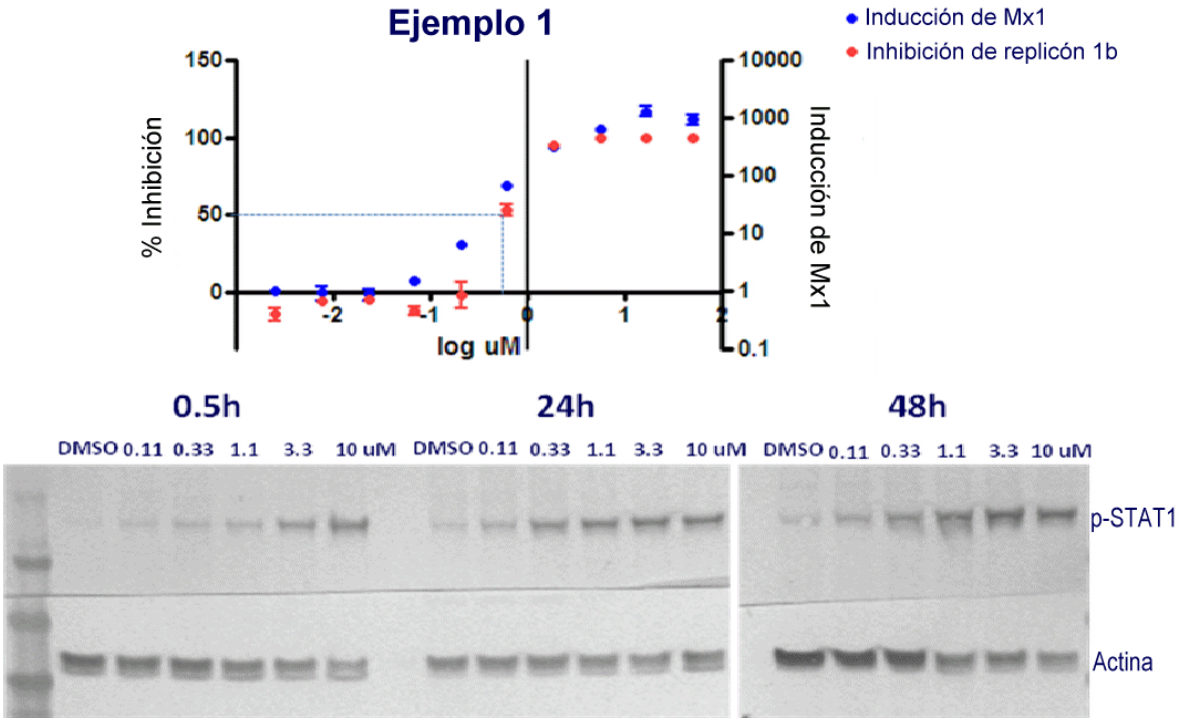

Ejemplo 1
Inducción de Mx1
Inhibición de replicón 1b
% Inhibición
Inducción de Mx1
log uM
150
100
50
0
10000
1000
100
10
1
0.1
-2
-1
0
1
2
0.5h
24h
48h
DMSO 0.11 0.33 1.1 3.3 10 uM
DMSO 0.11 0.33 1.1 3.3 10 uM
DMSO 0.11 0.33 1.1 3.3 10 uM
p-STAT1
Actina

FIG. 4

Datos de siARN

	Gen	Eficiencia KD (%)	% Inhibición sobre DMSO		
			IFNα	IFNγ	Ejemplo 1
Receptores	IFNAR1	80	80.1	99.5	99.4
	IFNAR2	73	91.9	99.5	96.6
	IFNLR1	56	98.9	99.5	99.3
	IL10B	87	97.5	99.4	98.6
	IFNGR1	61	98.6	70.2	99.2
	IFNGR2	89	98.3	94.5	98.8
JAKs	JAK1	84	79.7	26.4	0.0
	JAK2	60	98.8	65.3	99.3
	Tyk2	75	71.3	99.6	99.3
	JAK3	indetectable	98.6	99.7	99.2
STATs	STAT1	89	98.8	91.0	97.8
	STAT2	80	32.9	99.4	50.9
	IRR	-	99.1	99.6	99.4

FIG. 5

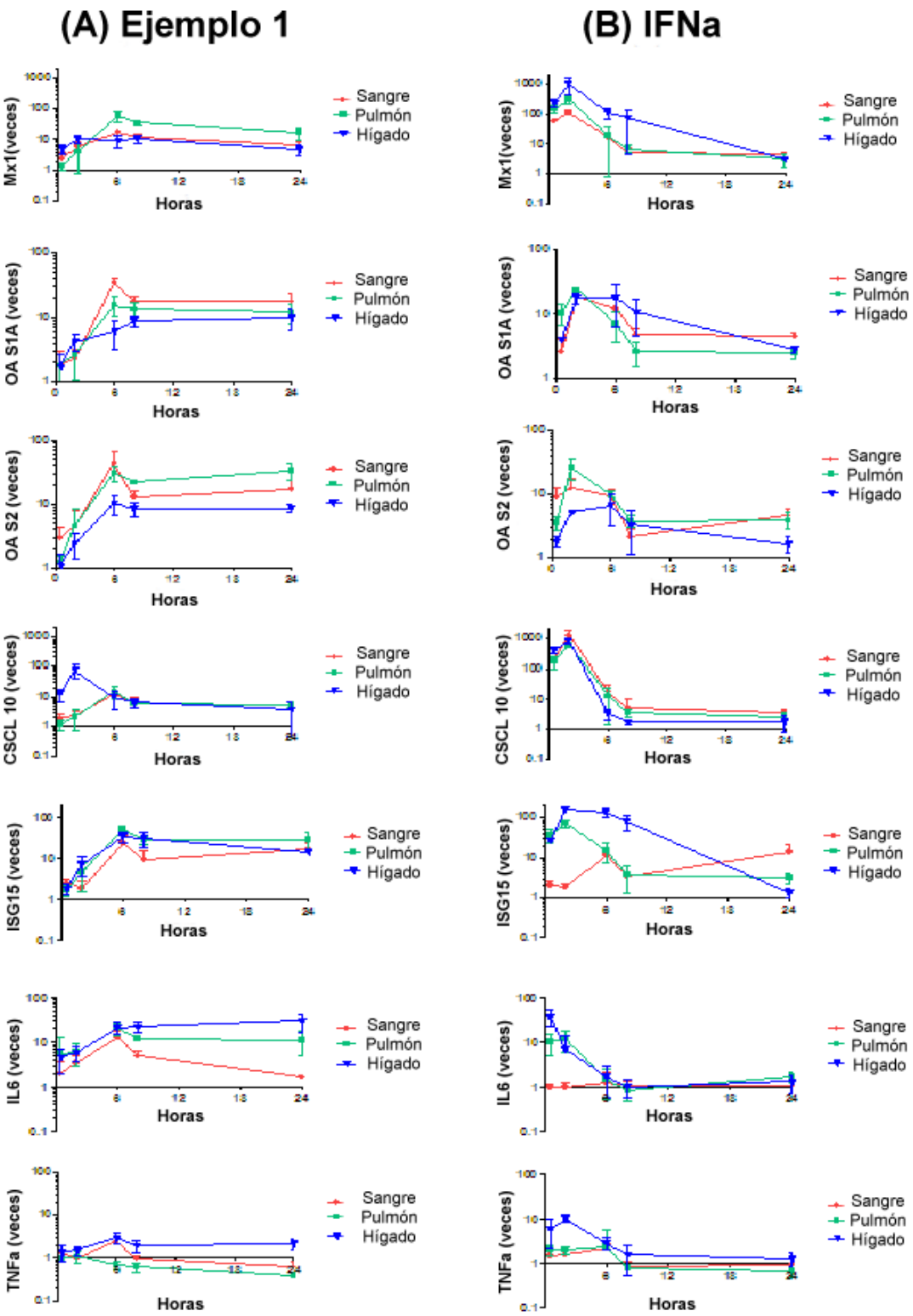

(A) Ejemplo 1
(B) IFNa
Mx1(veces)
OA S1A (veces)
OA S2 (veces)
CSCL 10 (veces)
ISG15 (veces)
IL6 (veces)
TNFa (veces)
Horas
Sangre
Pulmón
Hígado

FIG. 6

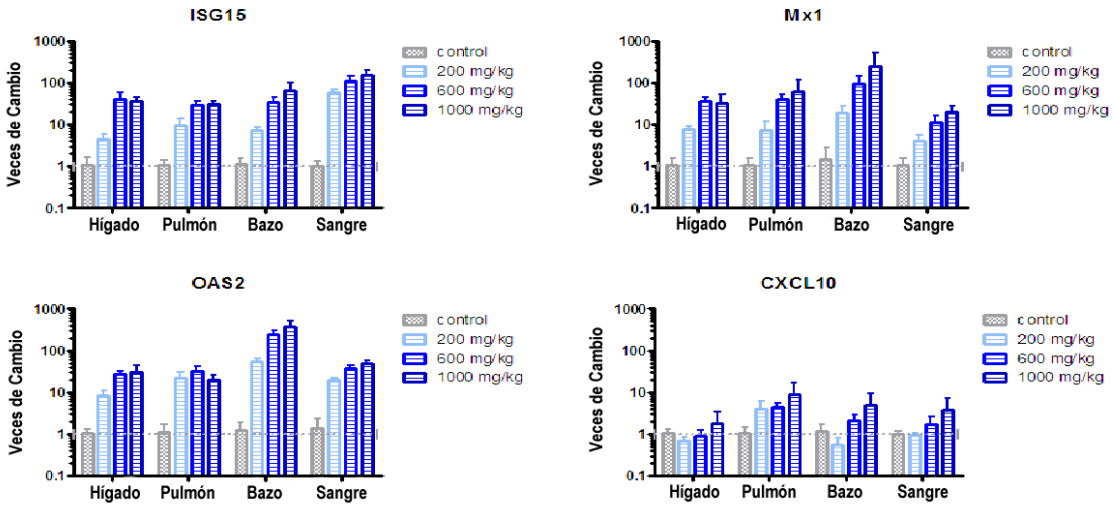

ISG15
Mx1
OAS2
CXCL10
Veces de Cambio
1000
100
10
1
0.1
Hígado
Pulmón
Bazo
Sangre
control
200 mg/kg
600 mg/kg
1000 mg/kg

FIG. 7

	Tipo de Célula	EC50
HCV	Huh7	0.1 μM
HIV	PBMC	1.0 μM
EMCV	293T	> 10 μM
RSV	Hep-2	> 5 μM
HSV-1	US02	> 2 μM
Coxackie B1	MRC-3	0.2 μM
Rhinovirus	Hela -Ohio	0.5 μM
BVDV (replicón)	Huh7	1 μM
YFV	HeLa	0.31 μM
Rotavirus	Vero	0.18 μM
Virus de Sarampión	HeLa	> 6 μM

HCV (virus de hepatitis C), HIV (virus de inmunodeficiencia humana), EMCV (virus de encefalomiocarditis), RSV (virus sincicial respiratorio), HSV-1 (virus de herpes símplex 1), BVDV (virus de diarrea bovina), YFV (virus de fiebre amarilla)

FIG. 8

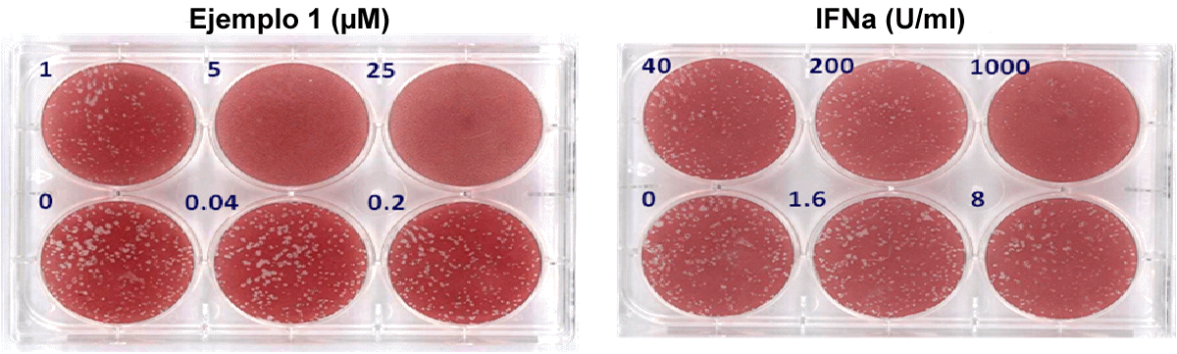
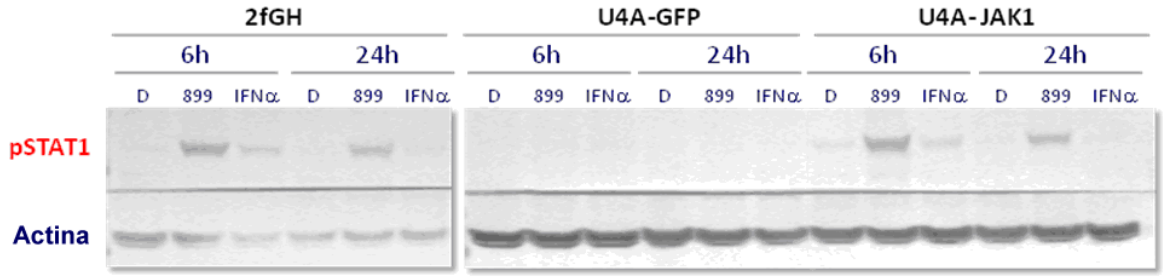


FIG. 9

(A)


2fGH
U4A-GFP
U4A-JAK1
6h
24h
D
899
IFNα
pSTAT1
Actina

(B)

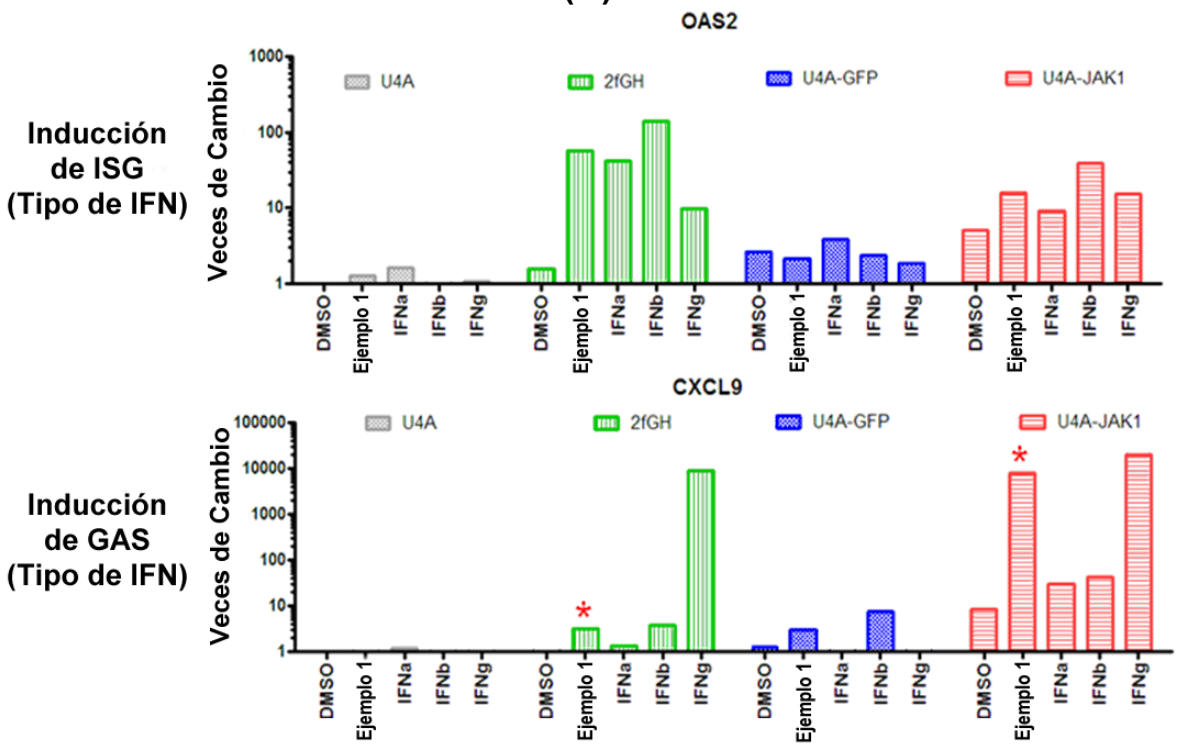
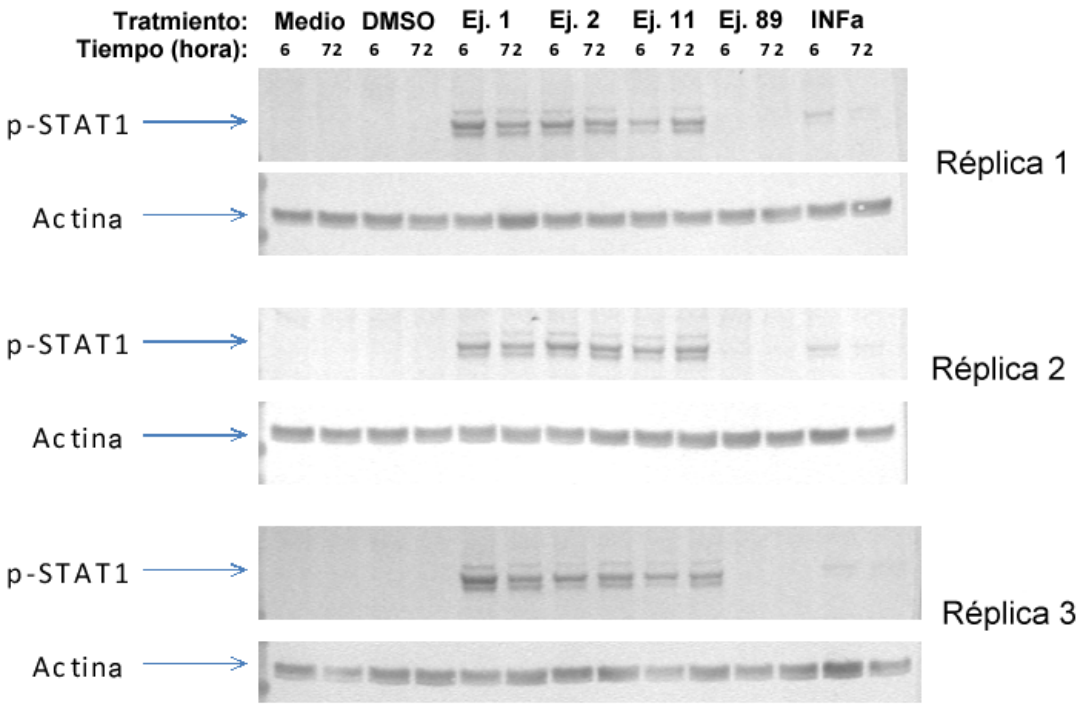

OAS2
Inducción de ISG (Tipo de IFN)
Veces de Cambio
U4A
2fGH
U4A-GFP
U4A-JAK1
DMSO
Ejemplo 1
IFNa
IFNb
IFNg
CXCL9
Inducción de GAS (Tipo de IFN)

FIG. 10



DMSO al 0.1%, Compuestos 10μM y 100 (/ml IFN

FIG. 11

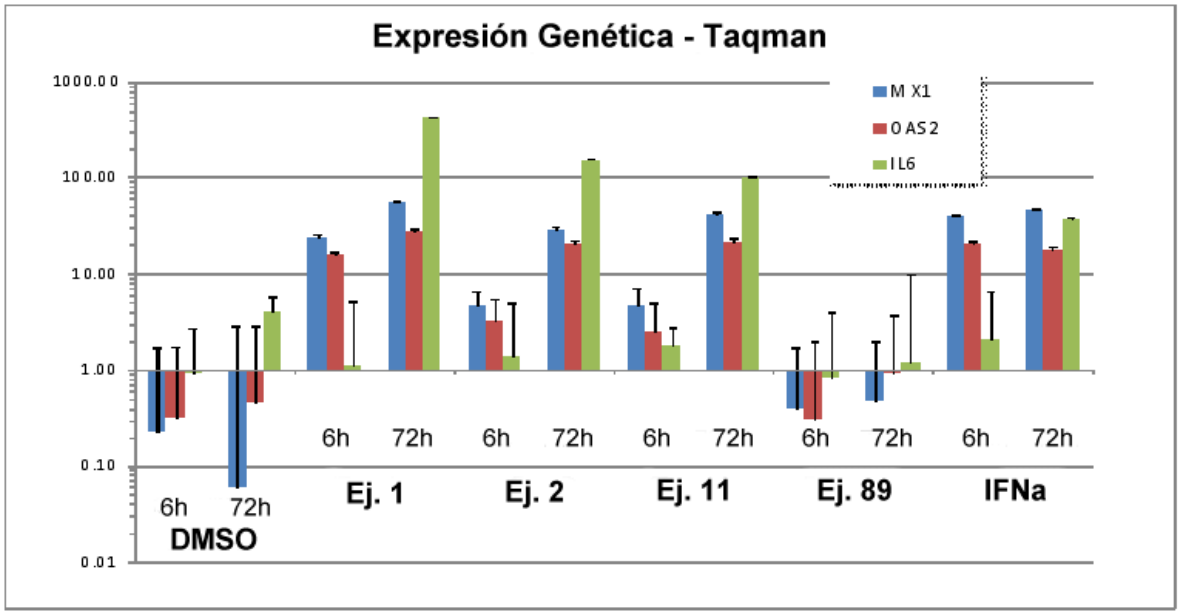
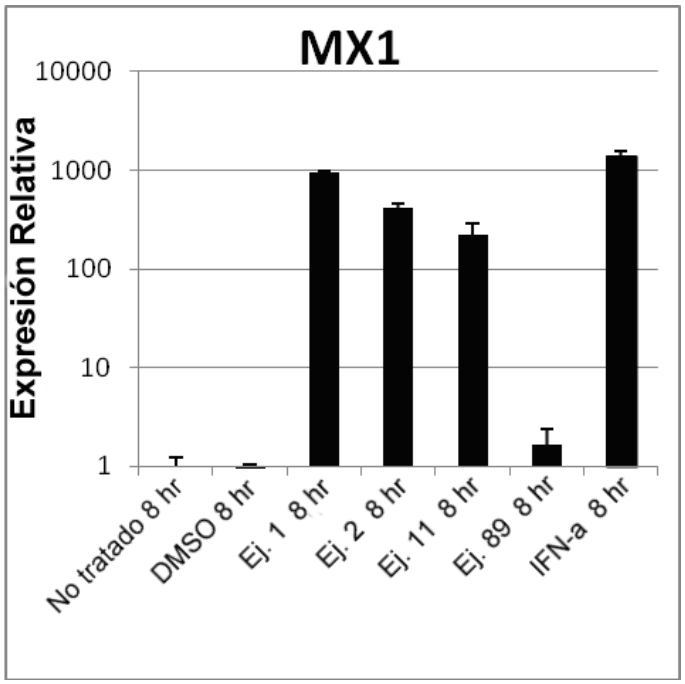

Expresión Genética - Taqman
1000.00
100.00
10.00
1.00
0.10
0.01
MX1
OAS2
IL6
6h
72h
DMSO
Ej. 1
Ej. 2
Ej. 11
Ej. 89
IFNa

FIG. 12

(A)


MX1
Expresión Relativa
10000
1000
100
10
1
No tratado 8 hr
DMSO 8 hr
Ej. 1 8 hr
Ej. 2 8 hr
Ej. 11 8 hr
Ej. 89 8 hr
IFN-a 8 hr

(B)

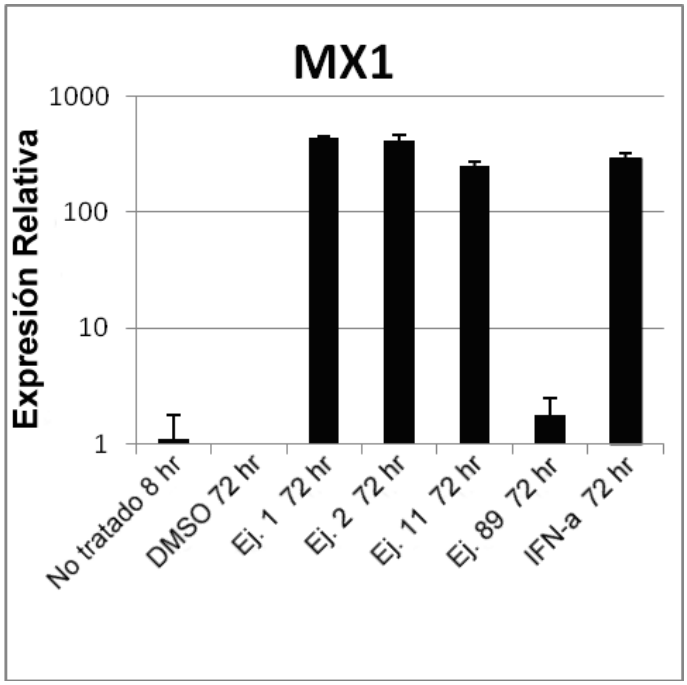
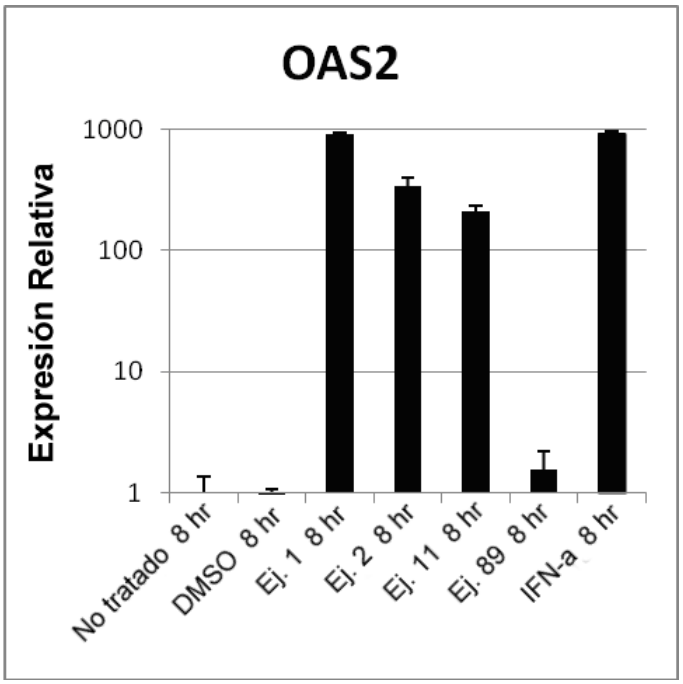

MX1
Expresión Relativa
1000
100
10
1
No tratado 8 hr
DMSO 72 hr
Ej. 1 72 hr
Ej. 2 72 hr
Ej. 11 72 hr
Ej. 89 72 hr
IFN-a 72 hr

FIG. 13

(A)


OAS2
Expresión Relativa
1000
100
10
1
No tratado 8 hr
DMSO 8 hr
Ej. 1 8 hr
Ej. 2 8 hr
Ej. 11 8 hr
Ej. 89 8 hr
IFN-a 8 hr

(B)

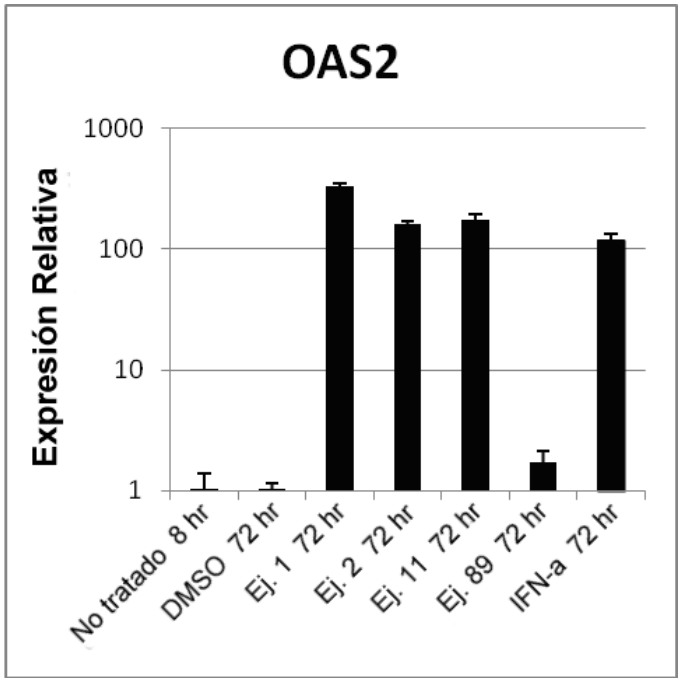
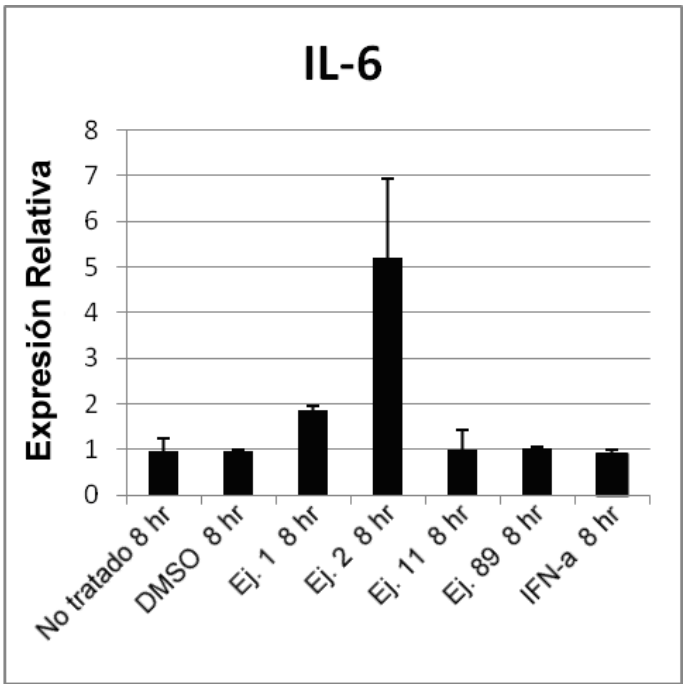

OAS2
Expresión Relativa
1000
100
10
1
No tratado 8 hr
DMSO 72 hr
Ej. 1 72 hr
Ej. 2 72 hr
Ej. 11 72 hr
Ej. 89 72 hr
IFN-a 72 hr

FIG. 14

(A)


IL-6
Expresión Relativa
8
7
6
5
4
3
2
1
0
No tratado 8 hr
DMSO 8 hr
Ej. 1 8 hr
Ej. 2 8 hr
Ej. 11 8 hr
Ej. 89 8 hr
IFN-a 8 hr

(B)

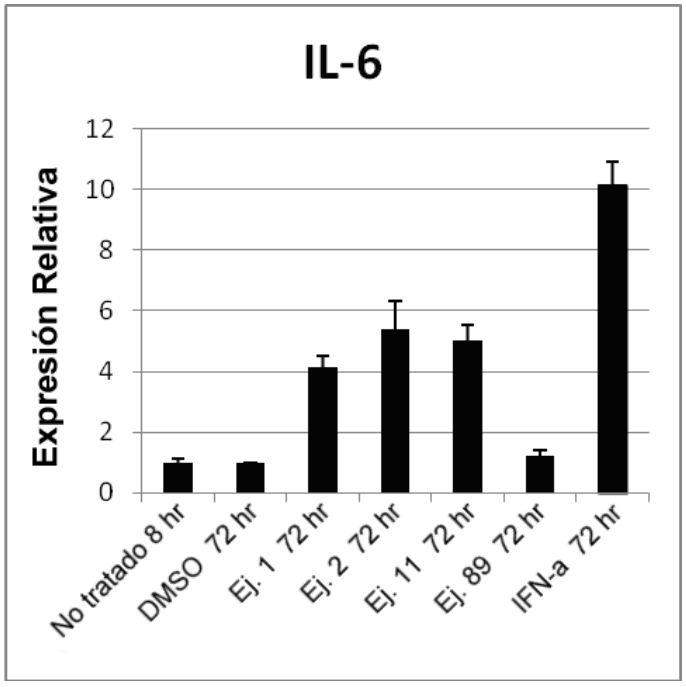

IL-6
Expresión Relativa
12
10
8
6
4
2
0
No tratado 8 hr
DMSO 72 hr
Ej. 1 72 hr
Ej. 2 72 hr
Ej. 11 72 hr
Ej. 89 72 hr
IFN-a 72 hr

FIG. 15

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

THOMAS, Robert, Steve
GLAXOSMITHKLINE
Global Patents
Five Moore Drive, PO Box 13398
Research Triangle Park, NC 27709
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
07 March 2014 (07.03.2014)

Applicant's or agent's file reference
PR64766WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/060971

International filing date *(day/month/year)*
19 October 2012 (19.10.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
GLAXOSMITHKLINE LLC
One Franklin Plaza
200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 919 -483-2370
Facsimile No.: 919-483-7977
E-mail address: usciprtp@gsk.com

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
GLAXOSMITHKLINE LLC
5 Crescent Drive
Philadelphia, PA 19112
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 919 -483-2370
Facsimile No.: 919-483-7977
E-mail address: usciprtp@gsk.com
☐ 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 Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 80 40

Authorized officer
Reyes Rosana
e-mail ept.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 78 78

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 00145/09 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 2 de diciembre de 2009 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, C.C. 25.965 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2010 ENE -5 P 2:27

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE
DEPARTAMENTO DEL SECRETARIO DE ESTADO

Sello del Estado de Carolina del Norte con escudo en el centro
Mayo 20, 1775-abril 12 1776

APOSTILLA

(Convención de la Haya 5 de octubre de 1961)

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
004334

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este Documento Público
   ha sido firmado por PATRICIA WILSON
3. actuando en su condición de NOTARIO PÚBLICO, LA COMISIÓN EXPIRA 12/7/2013
4. lleva el sello/estampilla de CONDADO DE ORANGE, CAROLINA DEL NORTE

CERTIFICADO

5. en Raleigh, Carolina del Norte
6. el DÍA 16 DE DICIEMBRE DE 2009
7. por el Secretario de Estado o Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 31614

9. Sello/Estampilla
Sello del Estado de Carolina del Norte

10. Firma
Por: (Firmado)

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Departamento de Estado, abril 12, 1776 Haley Haynes
con Escudo en el Centro Secretario de Estado Delegado

Elaine L. Marshall

Secretario de Estado

===

Documento de poder bilingüe inglés, español otorgado el 9 de diciembre de 2009 por Alan Scrivner, de GLAXOSMITHKLINE LLC a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.
(Firmado)

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL OTRO LADO

===

Sello Notarial: PATRICIA WILSON, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE ORANGE, NC.

(Firmado)
PATRICIA WILSON, Mi comisión expira el 12/2013.

El anterior sello de caucho aparece en la certificación notarial firmada el 9 de diciembre de 2009, en la que se acredita la comparecencia de Alan Scrivner, en su carácter de Apoderado de GLAXOSMITHKLINE LLC.

= = =

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.
Derechos de traducción: $ 38.000,00

GABRIEL HIDALGO ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

STATE OF NORTH CAROLINA

Department of The Secretary of State

APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document has been signed by **PATRICIA WILSON**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp of **COMMISSION EXPIRES 12/7/2013 COUNTY OF ORANGE, NORTH CAROLINA**

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the **16TH DAY OF DECEMBER, 2009**
7. by Secretary of State or Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. **31614**
9. Seal/Stamp
10. Signature

By: Haley Haynes
Haley Haynes
Deputy Secretary of State

Elaine F. Marshall
Secretary of State

Los abajo firmados,

GLAXOSMITHKLINE LLC

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Delaware, USA.

con domicilio en
One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

GLAXOSMITHKLINE LLC

A corporation organized and existing under the laws of Delaware, USA

domiciled at
One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 9th day of Dec. of 2009.

Signature Alan Scrivner

Name Alan Scrivner

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de North Carolina ss
Condado de Durham
Hoy 9 de Diciembre de 2009, compareció Alan Scrivner, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Abogado de GlaxoSmithKline LLC, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware USA, domiciliada en la ciudad de Philadelphia, Condado de Philadelphia, Estado de Pennsylvania, USA, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of North Carolibna {ss
County of Durham
On this 9th day of December, 2009 personally came Alan Scrivner, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Attorney of GlaxoSmithKline LLC, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, USA, domiciled at the City of Philadelphia, County of Philadelphia, State of Pennsylvania, USA, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
~~The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Phiadelphia, State of Pennsylvania, under date of October 27, 2009, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which~~ he attests.

Patricia Wils
my commission expires: 12/7/13

PATRICIA WILSON
NOTARY PUBLIC
ORANGE COUNTY, NC

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
25 April 2013 (25.04.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/059559 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/060971

(22) International Filing Date:
19 October 2012 (19.10.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/549,784 21 October 2011 (21.10.2011) US
61/692,431 23 August 2012 (23.08.2012) US

(71) Applicant: **GLAXOSMITHKLINE LLC** [US/US]; One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102 (US).

(72) Inventors; and
(71) Applicants : **BANKA, Anna, Lindsey** [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **BOTYANSZKI, Janos** [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Mooe Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **BURROUGHS, Eric, Gregory** [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **CATALANO, John, George** [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **CHERN, Wendy, Huang** [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **DICKSON, Hamilton, D.** [ZA/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **GARTLAND, Margaret, J.** [GB/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **HAMATAKE, Robert** [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **HOFLAND, Hans** [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **KEICHER, Jesse, Daniel** [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **MOORE, Christopher, Brooks** [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **SHOTWELL, John, Bradford** [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **TALL-**

[Continued on next page]

(54) **Title**: COMPOUNDS AND METHODS FOR ENHANCING INNATE IMMUNE RESPONSES

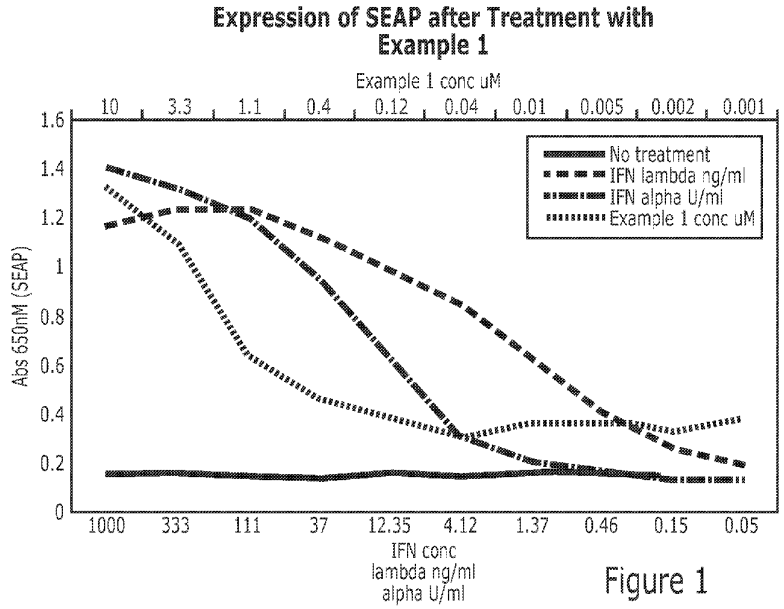


Figure 1

(57) **Abstract**: Provided are certain compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof, their pharmaceutical compositions, their methods of preparation, and their use for treating viral infections. The present invention relates to compounds that act as enhancers of the host's immune response. The compounds are believed to up-regulate expression and/or activity of one or more of these proteins, thereby leading to better viral defense and/or treatment.

WO 2013/059559 A3

ANT, Matthew, David [US/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **THERRIEN, Jean-Philippe** [CA/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **YOU, Shihyun** [KR/US]; C/O GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(74) Agents: **THOMAS, Robert, Steve** et al.; GLAXOSMITHKLINE, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(88) Date of publication of the international search report:
14 November 2013

PCT/US2012/060971 08.03.2013

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PR64766WO	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2012/060971	International filing date *(day/month/year)* 19 October 2012	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 21 October 2011
Applicant GLAXOSMITHKLINE LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      ☒ the international application in the language in which it was filed.
      ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
   b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☒ ***Unity of invention is lacking*** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
      ☒ as suggested by the applicant.
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

TO:Sonnia COMPANY:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/060971

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Provided are certain compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof, their pharmaceutical compositions, their methods of preparation, and their use for treating viral infections. The present invention relates to compounds that act as enhancers of the host's immune response. The compounds are believed to up-regulate expression and/or activity of one or more of these proteins, thereby leading to better viral defense and/or treatment.

PCT/US2012/060971 08.03.2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/060971

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/437 (2013.01)
USPC - 514/293
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8) - A61K 31/437; C07D 471/14 (2013.01)
USPC - 514/292, 293, 294; 546/82, 84

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPC - A61K 31/437; C07D 471/14 (2013.01)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase, Orbit.com, STN, PubChem, Google Scholar

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/0232847 A1 (GOLDSTEIN et al) 18 December 2003 (18.12.2003) entire document	1-4, 13, 14, 39, 63-67
A	US 2005/0159385 A1 (MOHAPATRA) 21 July 2005 (21.07.2005) entire document	1-4, 13, 14, 39, 63-67
A	WO 2011/098806 A1 (CHANG) 18 August 2011 (18.08.2011) entire document	1-4, 13, 14, 39, 63-67
A	US 2010/0113416 A1 (FRIEDMAN et al) 06 May 2010 (06.05.2010) entire document	1-4, 13, 14, 39, 63-67
A	US 2008/0188515 A1 (THORMANN) 07 August 2008 (07.08.2008) entire document	1-4, 13, 14, 39, 63-67
A	IVERSEN et al. "Signal transduction pathways in human epidermis" Eur J Dermatol 2005; 15 (1): Pgs. 4-12. entire document	1-4, 13, 14, 39, 63-67
A	GUEIFFIER et al. "Synthesis, Structure and Reactivity of Imidazo[1,2-a] [1,8]naphthyridines" J. Heterocyclic Chem., 34, 765 (1997). entire document	1-4, 13, 14, 39, 63-67

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 February 2013	08 MAR 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

PCT/US2012/060971 08.03.2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/060971

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 40-46, 49-62
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Extra Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-4, 13, 14, 39, 63-67

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT/US2012/060971 08.03.2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2012/060971

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: Claims 1-39, 47, and 48 are drawn to compounds having Formulas (I), (II), (X), (XI), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), related formulas, and compositions thereof.

Group II: Claims 63-67 are drawn to methods of treating/preventing viral infection by activating the subjects JAK/STAT pathway.

The inventions listed in Groups I+ and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, compounds having Formulas (I), (II), (X), (XI), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), related formulas, and compositions thereof, are not present in Group II; the special technical features in Group II methods of treating/preventing viral infection, are not present in Group I+.

In addition, the first invention is restricted to the structure of formula (I) wherein X1, X3, and X5 are N; X2, X4, X6, X7, and X8 are C; Z is a bond; R1 is -R12; R2-R6 are hydrogen; R7 is (C1-C6)alkyl; R12 is NRxRy, and wherein Rx and Ry are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C1-C6)alkyl; and pharmaceutical compositions thereof. Should an additional fee(s) be paid, Applicant is invited to elect additional formulas to be searched in a specified combination. The exact claims searched will depend on Applicant's election. An exemplary election would be formula (II) wherein Z is a bond; R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R4 is hydrogen; R5 is hydrogen; R6 is hydrogen; R7 is hydrogen, and wherein the variables R8 through R15 and m are not present.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Group I+ formulas do not share a significant structural element that is responsible for the represented drug effects, requiring the selection of alternatives where X1-X8, -Z-R1, and R2-R7 are each selected from a group of elements or compounds.

Further, the Group I+ compounds share the technical feature of a tricyclic ring system having two 6-membered and one 5-membered rings substituted by at least one of variables -Z-R1 and R2-R7, and compositions thereof. However, these shared technical feautures do not represent a contribution over the prior art. Specifically, US 2003/0232847 A1 to Goldstein et al. teach a tricyclic compound of Formula I which corresponds to a tricyclic compound of Formula (I) of Group I+ wherein X1 is N; X4, X7 and X8 are C; X3 and X5 are N; X2 and X6 are C; Z is a bond; R1 is -R12; R2-R6 are hydrogen; R7 is (C1-C6)alkyl; R12 is NRxRy, wherein Rx and Ry are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C1-C6)alkyl; and pharmaceutical compositions thereof (See compounds of formula I: wherein Z is CH; Z1 is C wherin the bond between C5 and Z1 is a double bond; R1 is hydrogen or alkyl; R2 is alkyl; A is absent; the bond between C8 and C9 is a double bond; Y is alkyl, Paras. [0008]-[0018]; the compounds of formula I and the pharmaceutically acceptable salts of basic compounds of Formula I with acids can be used as medicaments, e.g. in the form of pharmaceutical preparations, Paras. [0088]-[0090]).

Groups I+ and II therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

TO: **PCT Examination** **International Bureau of WIPO** **34 Chimin des Colombettes** **1211 Geneva 20** **Switzerland** **Fax: 011 41 22 338 8270 (Via Electronic Upload)**	# Correction to PCT Request under 92 bis Before the 30th Month Deadline
Applicant's File Reference **PR64766WO**	**Applicant** **GlaxoSmithKline LLC**
International Application No. **PCT/US2012/060971**	**International Filing Date:** **October 19, 2012**
Title: Compounds and Methods for Enhancing Innate Immune Responses	

Please make the following correction to the PCT Request for this application before the 30th month deadline April 21, 2014

Please amend the following:
111-1-1, 111-2-1, 111-3-1, 111-4-1, 111-5-1, 111-6-1, 111-7-1, 111-8-1, 111-9-1, 111-10-1, 111-11-1, 111-12-1, 111-13-1, 111-14-1, 111-15-1

From -

applicant and inventor

To -

Inventor only

Attached: Copy of PCT POA for applicant GlaxoSmithKline LLC and Corporate Resolution

Sincerely,

Date: 3/12/2014

Robert (Steve) Thomas (US Reg. 52,284)
Agent for the Applicant
GlaxoSmithKine
Five Moore Drive, PO Box 13398
Research Triangle Park, NC 27709 USA
Email: usciprtp@gsk.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 18-03-14
(51) Clasificación Internacional: *A61K 31/437*

(71) Solicitante(s): **GLAXOSMITHKLINE LLC**

(72) Inventor(es): BANKA, Anna, Lindsey; BOTYANSZKI, Janos; BURROUGHS, Eric, Gregory; CATALANO, John, George; CHERN, Wendy, Huang; DICKSON, Hamilton, D.; GARTLAND, Margaret, J.; HAMATAKE, Robert; HOFLAND, Hans; KEICHER, Jesse, Daniel; MOORE, Christopher, Brooks; SHOTWELL, John, Bradford; TALLANT, Matthew, David; THERRIEN, Jean-Philippe y YOU, Shihyun.

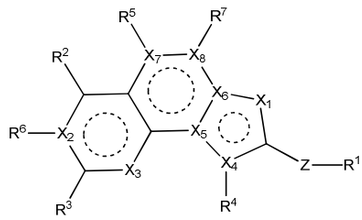
(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/549,784	21-10-11	US
61/692,431	23-08-12	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-05-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 19-10-12
No. de solicitud: ***PCT/US2012/060971***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***25-04-13***
No. Publicación: ***WO 2013/059559 A3***



(I)

(54) Titulo: **COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MEJORAR LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se proporcionan ciertos compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus composiciones farmacéuticas, sus métodos de preparación, y su uso para el tratamiento de infecciones virales.

Sector: Industria farmacéutica, compuestos heterocíclicos y/o carbociclicos fusionados, composiciones farmacéuticas que los comprenden, los cuales mejoran la respuesta inmunitaria del huésped, útiles en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones virales.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 18-03-14
(51) Clasificación Internacional: *A61K 31/437*

(71) Solicitante(s): **GLAXOSMITHKLINE LLC**

(72) Inventor(es): BANKA, Anna, Lindsey; BOTYANSZKI, Janos; BURROUGHS, Eric, Gregory; CATALANO, John, George; CHERN, Wendy, Huang; DICKSON, Hamilton, D.; GARTLAND, Margaret, J.; HAMATAKE, Robert; HOFLAND, Hans; KEICHER, Jesse, Daniel; MOORE, Christopher, Brooks; SHOTWELL, John, Bradford; TALLANT, Matthew, David; THERRIEN, Jean-Philippe y YOU, Shihyun.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/549,784	21-10-11	US
61/692,431	23-08-12	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-05-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 19-10-12
No. de solicitud: ***PCT/US2012/060971***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***25-04-13***
No. publicación: ***WO 2013/059559 A3***

(54) Titulo: **COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MEJORAR LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS.**